

# **Psykoosi- ja masennuslääkkeiden yhteys myrkytyskuolemiin Suomessa vuosina 2016–2018**

Lotta Lille

Lääketieteen ylioppilas

Oikeuslääketieteen osasto

Helsinki

Tutkielma

[lotta.lille@helsinki.fi](mailto:lotta.lille@helsinki.fi)

Ohjaajat: Ilkka Ojanperä, Pirkko Kriikku

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty <b>Lääketieteellinen tiedekunta</b>		Laitos – Institution – Department <b>Oikeuslääketieteen osasto</b>	
Tekijä – Författare – Author <b>Lotta Lille</b>			
Työn nimi – Arbetets titel – Title <b>Psykoosi- ja masennuslääkkeiden yhteys myrkytyskuolemiin Suomessa vuosina 2016–2018</b>			
Oppiaine – Läroämne – Subject <b>Lääketiede</b>			
Työn laji – Arbetets art – Level <b>Tutkielma</b>	Aika – Datum – Month and year <b>04.01.2021</b>	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages <b>37</b>	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Tutkielmassa kerättiin ja analysoitiin aineistoa psykoosilääkkeiden ja masennuslääkkeiden aiheuttamista myrkytyskuolemista vuosina 2016–2018 Suomessa. Tutkielmassa tarkastellut lääkeaineet valittiin siksi, että oikeuskemialliset tutkimukset ovat osoittaneet niiden lukeutuvan myrkytyskuolemien merkittävimpien aiheuttajien joukkoon.</p> <p>Eri psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamia myrkytyskuolemia arvioitiin Fatal Toxicity Index (FTI) – käsitteen perusteella. FTI laskettiin jokaiselle tutkitulle lääkeaineelle jakamalla lääkeaineen aiheuttamien myrkytyskuolemien lukumäärä kyseisen lääkeaineen kulutuksella. Lääkeaineen kulutus ilmoitettiin WHO:n kansainvälisesti määrittelemän vuorokausiannoksen (DDD, Defined Daily Dose) avulla. Lääkeaineiden aiheuttamien myrkytyskuolemien suhde niiden kulutukseen antaa tärkeää tietoa lääkeaineisiin liittyvästä myrkytyskuoleman riskistä.</p> <p>Tutkimusaineiston myrkytyskuolemien lukumäärät sekä luokitellut kuolinsyyt vuositasonsa saatiin oikeuslääketieteellisen kuolemansyyn selvittämisen yhteydessä Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen oikeustoksikologiayksikön tietokantaan tallennetuista tiedoista. Tiedot eri lääkeaineiden keskimääräisestä kulutuksesta vuositasonsa saatiin Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean sivuilta. Tiedot Suomen asukasluvusta eri vuosina ovat peräisin Tilastokeskukselta.</p> <p>Aineistossa oli tarkasteltavana 13 psykoosilääkettä ja 18 masennuslääkettä. Psykoosilääkkeiden aiheuttamia myrkytyskuolemia kirjattiin yhteensä 136 ja masennuslääkkeiden aiheuttamia myrkytyskuolemia 152 vuosina 2016–2018. Myrkytyskuolemat jakautuivat kolmeen eri kuolemanluokkaan: tapaturma, itsemurha ja epäselvä. Suurin osa myrkytyskuolemista oli itsemurhia.</p> <p>Tutkielmassa tarkastellulla aikavälillä 2016–2018 suurimmat FTI-arvot havaittiin seuraavilla lääkeaineilla: psykoosilääkkeissä levomepromatsiini, sulpiridi ja klooriprotikseeni, masennuslääkkeissä klomipramiini, doksepiini ja trimipramiini.</p> <p>Laskettujen FTI-arvojen pohjalta voidaan arvioida lääkeaineiden myrkyllisyyttä saman lääkeryhmän sisällä sekä eri lääkeryhmien välillä. Tutkielman tuloksilla on merkitystä arvioitaessa potilaalle sopivaa psykoosi- tai masennuslääkitystä sekä määritettäessä mahdollista seuraavaa saman lääkeaineryhmän lääkettä, kun potilaan lääkitystä vaihdetaan. (211 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords <b>Fatal toxicity, Antipsychotic, Antidepressant, Poisoning</b>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited <b>Terkko/Helda</b>			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1	Johdanto.....	1
2	Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1	Yleistä psykoosilääkkeistä.....	2
2.2	Psykoosilääkemyrkytys .....	3
2.3	Eniten myrkytyskuolemia aiheuttavat psykoosilääkkeet.....	4
2.4	Yleistä masennuslääkkeistä .....	6
2.5	Masennuslääkemyrkytys .....	8
2.6	Eniten kuolemia aiheuttaneet masennuslääkkeet .....	8
3	Aineisto ja menetelmät .....	10
3.1	Käsitteet .....	10
3.2	Aineiston kokoaminen .....	11
3.3	Laskennalliset menetelmät .....	12
4	Tulokset .....	13
4.1	Myrkytyskuolemien ja lääkkeiden myynnin suhde .....	13
4.2	Masennuslääkeryhmien vertailu .....	15
4.3	Lääkeaineiden vertailu .....	16
4.4	Myrkytyskuolemien kuolemanluokat .....	22
5	Pohdinta .....	25
5.1	Tuloksien vertailu aikaisempaan tutkimustietoon .....	26
5.2	Myrkytysitsemurhat .....	29
5.2.1	Masennus- ja psykoosilääkkeiden yleisyys itsemurhissa .....	30
5.3	Tapaturmaset myrkytyskuolemat .....	31
5.4	Alkoholi ja myrkytyskuolemat .....	31
5.5	Tutkimuksen rajoitteet .....	32
5.6	Tutkimuksen merkitys .....	33
5.7	Yhteenvedo .....	33
6	Lähdeluettelo .....	34

# 1 Johdanto

Psykoosilääkkeet ja masennuslääkkeet aiheuttavat vuosittain myrkytyskuolemia. Tutkielman päätarkoitus oli kartoittaa Suomessa käytössä olevien psykoosi- ja masennuslääkkeiden yhteyttä myrkytyskuolemiin ja arvioida kyseisten lääkeaineiden myrkyllisyyttä vuosina 2016–2018.

Lääkeaineiden myrkyllisyyttä ja lääketurvallisuutta kartoitetaan monella eri tapaa. Yleisin kartoitustapa Suomessa on Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean haittavaikutusrekisteri, johon kerätään tietoa lääkeaineiden haittavaikutuksista. Haittavaikutusrekisteriin ei kuitenkaan tule tietoa tapauksista, joissa lääkeainetta on käytetty väärin.

Tässä tutkielmassa kartoitettiin lääkeaineiden myrkyllisyyttä Fatal Toxicity Indexin (FTI) avulla, jolloin esimerkiksi yliannostustapaukset on voitu ottaa huomioon. FTI tarkoittaa tietyn lääkeaineen aiheuttamien myrkytyskuolemien suhdetta kyseisen lääkeaineen kulutukseen. Tutkielmassa FTI laskettiin kymmenelle psykoosilääkkeelle ja 14 masennuslääkkeelle.

Tutkielman aineisto muodostui niistä tapauksista, joissa psykoosi- tai masennuslääke oli todettu oikeuskemiallisessa tutkimuksessa ensisijaiseksi syyksi myrkytyskuolemaan. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) oikeustoksikologiayksikkö suorittaa oikeuslääketieteelliseen kuolemansyyn selvittämiseen liittyvän oikeuskemiallisen tutkimuksen ja kerää tietoja muun muassa myrkytyskuolemien lukumääristä sekä myrkytyskuolemien kuolemanluokista, joita käytettiin tutkielman aineistona. Lääkeaineiden kulutus saatiin Fimean verkkosivuilta, jossa lääkeaineen keskimääräinen kulutus vuorokausiannoksina, Defined Daily Dose (DDD), oli suhteutettu Suomen väestöön tuhatta asukasta kohden.

Lääkeaineet luokitellaan anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokituksen (ATC) mukaan. Masennus- ja psykoosilääkkeet vaikuttavat hermostoon, jolloin niiden ATC-luokka on N. N05A-ryhmään kuuluvat psykoosilääkkeet ja N06A-ryhmään masennuslääkkeet.

Tutkimusdatan pohjalta laskettujen FTI-arvojen perusteella eri lääkeaineita voidaan vertailla keskenään niihin liittyvän myrkytyskuoleman riskin perusteella. Tiedosta on huomattavaa hyötyä päätettäessä potilaalle sopivaa masennus- tai psykoosilääkettä.

## **2 Kirjallisuuskatsaus**

### **2.1 Yleistä psykoosilääkkeistä**

Psykoosilääkkeet eli antipsykootit vaikuttavat pääasiallisesti keskushermostossa.

Psykoosilääkkeiden ATC-luokitus on N05A. Erilaisia psykoosilääkkeitä on Suomessa käytössä yhteensä noin 20. Psykoosilääkkeet jaetaan vanhempiin tyypillisiin eli perinteisiin psykoosilääkkeisiin sekä uudempiin epätyypillisiin eli toisen polven psykoosilääkkeisiin. Perinteisten psykoosilääkkeiden käyttö on vähenemässä; nykyään kokonaiskäytöstä ainoastaan noin 15 % on vanhempia psykoosilääkkeitä (1).

Psykoosilääkkeet eivät eroa toisistaan keskimääräiseltä teholtaan lukuun ottamatta klotsapiinia, jonka teho on muita psykoosilääkkeitä suurempi. Psykoosilääkkeiden tehokkuudessa esiintyy kuitenkin yksilöllistä vaihtelua eri potilaiden välillä, ja haittavaikutukset voivat erota merkittävästikin toisistaan. Tyypillisesti juuri haittavaikutuksien vuoksi lääkeainetta voidaan joutua vaihtamaan tai lääkeannoksen kokoa pienentämään. Potilaan oireenkuva ei välttämättä anna viitteitä siitä, mikä psykoosilääkkeistä sopii tälle parhaiten. Täten sopiva annos parhaiten toimivaa lääkettä määritellään kullekin potilaalle yksilöllisesti. (2)

Perinteisistä psykoosilääkkeistä ensimmäisenä käyttöön otettiin klooripromatsiini, jota seurasivat useat muut samankaltaisella mekanismilla vaikuttavat psykoosilääkkeet. Antipsykoottiset vaikutukset vanhemmissa psykoosilääkkeissä perustuvat D<sub>2</sub>-dopamiinireseptoreiden salpaukseen aivoissa. Yleisimmin käytetyt perinteiset psykoosilääkkeet Suomessa ovat klooripromatsiini, haloperidoli, levomepromatsiini, tsuklopentiksoli ja perfenatsiini. (3)

Perinteiset psykoosilääkkeet aiheuttavat enemmän ekstrapyramidaalioireita eli lihasjäykkyyttä tai pakkoliikkeitä kuin toisen sukupolven psykoosilääkkeet, mutta toimivat keskimääräisesti yhtä tehokkaasti (3). Psykoosilääkkeiden haittavaikutuksia ovat ekstrapyramidaalioireiden lisäksi muun muassa painon nousu, diabetes, kuukautishäiriöt sekä seksuaaliset toimintahäiriöt (4).

Toisen sukupolven psykoosilääkkeitä alettiin käyttää enenevässä määrin 1990-luvulta alkaen ja uusia psykoosilääkkeitä kehitetään jatkuvasti. Nykyisin yli 80 % määrättyistä vuorokausiannoksista on uudempia psykoosilääkkeitä. Toisen sukupolven psykoosilääkkeistä varhaisinta, klotsapiinia, pidetään tehokkaimpana, mutta sen haittavaikutusten vuoksi kokeillaan ensin vähintään kahta muuta psykoosilääkettä. Klotsapiini aiheuttaa hengenvaarallista agranulosytoosia, eli granulosityyttien puutosta noin 0,5–2 %:lle potilaista, minkä vuoksi klotsapiinin käyttäjien verenkuva seurataan. Muut uudet psykoosilääkkeet eivät aiheuta yhtä suurta agranulosytoosin riskiä kuin klotsapiini, mutta toimivat usein heikommin. (3)

Psykoosilääkkeitä käytetään psykoottisiin sairaustiloihin, kuten harhaluuloisuushäiriöihin, muihin psykoottisiin häiriöihin, skitsofreniaan sekä psykoottisten sairausjaksojen toistumisen estoon. Psykoosilääkkeitä voidaan käyttää psykoottisten sairaustilojen lisäksi myös vakavien toistuvien masennustilojen, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, persoonallisuushäiriöiden, ahdistuneisuushäiriöiden, kuten paniikkihäiriön, sekä unettomuuden hoidossa. Usein psykoosilääkkeiden määräämisen yhteydessä potilas ohjataan psykoterapiaan parhaimman mahdollisen hoitotuloksen saavuttamiseksi. (4)

Psykykelääkkeiden samanaikaista käyttöä vältetään haitallisten yhteisvaikutusten vuoksi. Yhteiskäytön farmakodynaamiset ja/tai -kineettiset vaikutukset voivat olla odottamattomia. (5)

## 2.2 Psykoosilääkemyrkytys

Tavallisimmin myrkytyskuolemien yhteydessä esiintyneet psykoosilääkkeet ovat levomepromasiini, ketiapiini, klotsapiini, klooriprotikseeni ja olantsapiini (4). Psykoosilääkkeiden toksisuutta kasvattavat yhtäaikaan alkoholin ja muiden

keskushermostoa lamaavien aineiden käyttö. Myrkytyksen oireina voivat olla muun muassa levottomuus, agitaatio, tajunnan tason alentuminen, ekstrapyramidaalioireet, hengityslama ja kouristukset. Myrkytyksen oireina voivat olla myös hypo- tai hypertermia sekä sydämen rytmihäiriöt.

Psykoosilääkemyrkytyksiin ei ole olemassa vastaläkettä, mutta myrkytyksiä hoidetaan imeytymistä estävillä lääkkeillä. Kouristuksia hoidetaan diatsepaamilla ja ekstrapyramidaalioireita biperideenillä. (6)

### **2.3 Eniten myrkytyskuolemia aiheuttavat psykoosilääkkeet**

Psykoosilääkkeistä eniten myrkytyskuolemia aiheuttavat Uudessa-Seelannissa tehdyn tutkimuksen mukaan klotsapiini, olantsapiini ja ketiapiini (7). Sveitsiläisessä tutkimuksessa klotsapiini ja levomepromatsiini olivat yleisimmät psykoosilääkkeet myrkyttämällä tehdyissä itsemurhissa (8). Suomessa kerätyn datan mukaan toksisimpiin psykoosilääkkeisiin kuuluvat levomepromatsiini ja klooriprotikseeni (9).

Levomepromatsiini on ensimmäisen polven psykoosilääke, jota käytetään psykoosien ja skitsofrenian hoidossa. Levomepromatsiinia voidaan käyttää myös vaikeiden kiputilojen hoidossa. Levomepromatsiini on fentiatsiinin alifaattinen johdos (ATC-luokitus N05AA02). Sen antipsykoottinen vaikutus perustuu muiden ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden tapaan dopamiinin D<sub>2</sub>-reseptoreiden salpaukseen. Levomepromatsiini salpaa D<sub>2</sub>-reseptoreiden lisäksi D<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>-,  $\alpha_1$ -, serotoniini- (5HT<sub>2</sub>) ja muskariinireseptoreita, mikä vaikuttaa haittavaikutuksien esiintyvyyteen. Hengenvaarallinen kerta-annos on noin 1 g aikuisilla ja yliannostuksen oireena on erityisesti keskushermoston lama. Levomepromatsiinin metaboliassa on yksilöllisiä eroja, minkä vuoksi lääkkeen annostus vaihtelee. Aloitusannos on tavanomaisesti 20–50 mg suun kautta vuorokaudessa, ja hoitoannos 75–250 mg vuorokaudessa. (10)

Klooriprotikseeni kuuluu ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin, ja sen ATC-koodi on N05AF03. Klooriprotikseeni on tioksanteenijohdos, ja sen antipsykoottinen vaikutus perustuu erityisesti dopamiinireseptoreiden (sekä D<sub>1</sub>- että D<sub>2</sub>-reseptoreiden) salpaukseen. Antipsykoottisena vaikutuksena voi olla myös klooriprotikseenin serotoniinireseptoreiden salpaus. Klooriprotikseeniä käytetään psykoosien ja

levottomuustilojen hoitona sekä ankan kivun liittämissä hoitona. Klooriprotikseeni on sedatiivinen ja vahvistaa kipulääkkeiden tehoa. Yliannostuksen oireita ovat muun muassa kouristukset, sokki, ekstrapyramidaaliset oireet, hyper- tai hypotermia, uneliaisuus, kooma sekä hyvin vakavissa tapauksissa munuaisten vajaatoiminta. Myrkytyskuolemaan johtava annos aikuisilla on 2,4–5 g. Klooriprotikseenin hoitoannos on yksilöllinen, mutta vuorokausiannos on tavallisesti psykoosien hoidossa 50–500 mg. (11)

Ketiapiini on toisen polven psykoosilääke, jonka ATC-koodi on N05AH04. Ketapiinin antipsykoottinen vaikutus perustuu sen sitoutumiseen serotoniini- ja dopamiinireseptoreihin (D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub>) aivoissa. Ketapiinia käytetään erityisesti skitsofrenian sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheiden ja masennustilojen hoidossa, sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten vaiheiden uusiutumisen estoon. Yliannostuksessa oireet ovat usein korostuneita haittavaikutuksia, kuten sedaatio, takykardia sekä antikolinergiset vaikutukset. Antikolinergisiä haittoja ovat esimerkiksi suolilama, suun kuivuminen ja näön hämärtyminen. Kardiovaskulaarinen sairaus lisää seurauksiltaan vakavan yliannostuksen riskiä. Päivittäinen ylläpitoannos riippuu sairaudesta ja on yksilöllinen, mutta tavallisesti annos on 150–800 mg välillä. (12)

Klotsapiini on toisen polven psykoosilääke ja sen ATC-koodi on N05AH02. Klotsapiinia käytetään hoitoresistentin skitsofrenian sekä Parkinsonin tautiin liittyvän psykoosin hoitoon ja sen on todettu olevan keskimääräisesti tehokkain psykoosilääke hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa. Lääkkeen antipsykoottiset vaikutukset perustuvat dopamiinireseptoreiden D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ja D<sub>5</sub>, salpaukseen. Suurin affiniteetti klotsapiinilla on dopamiini D<sub>4</sub>-reseptoriin. Klotsapiinilla on voimakas kiihottuneisuusreaktiota estävä vaikutus sekä voimakkaita antikolinergisia, antiadrenergisiä ja antihistamiinivaikutuksia. (13, 14)

Klotsapiini saattaa aiheuttaa agranulosytoosia (ilmaantuvuus 0,5–2 % potilaista), minkä vuoksi lääkkeen käyttöön on määritelty turvallisuusehtoja. Potilaan neutrofiilien määrää sekä valkosoluarvoja seurataan verikokeilla koko hoidon ajan. Lääkettä saa määrätä silloin, kun muut psykoosilääkkeet eivät aiheuta toivottua vastetta tai aiheuttavat vakavia neurologisia haittavaikutuksia. Ennen klotsapiinin määräystä potilaan on täytynyt käyttää vähintään kahta eri psykoosilääkettä. Klotsapiinia käytetään myös Parkinsonin tautiin liittyvän psykoosin hoitoon, jos muita hoitoja ei voida käyttää. Klotsapiinin terapeuttinen



annosalue hoitoresistenteilla skitsofreniapotilailla on 200-450 mg vuorokaudessa. Annosta pienennetään usein ylläpitoannokseen. Parkinsonin taudin aikana ilmenneitä psykoottisia häiriöitä hoidetaan 25–37,5 mg annoksilla vuorokaudessa. Hengenvaarallisen tilan voi aiheuttaa jo 400 mg:n annos, ja yleisimmin kuoleman aiheuttanut annosmäärä on yli 2 g. Klotsapiinin akuuteissa yliannostustapauksissa kuolleisuus on noin 12 %. (14)

Olantsapiini kuuluu toisen polven psykoosilääkkeisiin ja sen ATC-koodi on N05AH03. Olantsapiini sitoutuu useisiin reseptoreihin. Antipsykoottiset vaikutukset perustuvat sen sitoutumiseen serotoniini- ja dopamiinireseptoreihin. Lääkeaine sitoutuu lisäksi muskariini-,  $\alpha_1$ - sekä H<sub>1</sub>-reseptoreihin. Olantsapiinia käytetään skitsofrenian hoitoon, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheiden hoitoon sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estoon. Annosväli on kaikissa tapauksissa yksilöllisesti arvioituna 5–20 mg vuorokaudessa. Kuolemaan johtavia yliannostuksia on raportoitu jo 450 mg annoksella, mutta jopa 2 g yliannostustapauksesta on raportoitu hengissä selviytyminen. (15)

## 2.4 Yleistä masennuslääkkeistä

Masennuksen hoidossa käytettyjä lääkkeitä eli antidepressantteja on useita erilaisia. Eri masennuslääkkeet eroavat toisistaan kemialliselta rakenteeltaan, haittavaikutuksiltaan ja tehokkuudeltaan. Keskimääräisesti enemmän eroavaisuuksia lääkeaineiden välillä on niiden haittavaikutuksissa kuin tehokkuudessa. (16) Masennuslääkkeet kuuluvat ATC-luokituksessa luokkaan N06A. Lisäksi amitriptyliiniä on yhdistelmävalmisteessa (N06C).

Masennuslääkkeitä käytetään masennustilojen hoitoon. Lieviä masennustiloja esiintyy Suomessa noin 10–15 %:lla aikuisväestöstä, vakavia masennustiloja noin 5 %:lla sekä psykoottisia masennustiloja vajaalla 1 %:lla (17). Masennuslääkkeillä hoidetaan masennustilojen lisäksi myös monia ahdistuneisuushäiriöitä, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, kroonisia kiputiloja sekä syömishäiriöitä (4).

Masennuslääkkeistä yleisimpiä ovat SSRI-masennuslääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; selective serotonin reuptake inhibitors). Näissä vaikutusmekanismi

on valikoiva serotoniinin takaisinoton esto. SSRI-masennuslääkkeitä ovat essitalopraami, fluvoksamiini, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami. Muihin masennuslääkkeisiin verrattuna SSRI-lääkkeet eivät ole erityisen toksisia. Haittavaikutuksia ovat muun muassa vatsavaivat, motorinen levottomuus, kiihtyvyys, ahdistuneisuus, unettomuus sekä erilaiset seksuaalitoimintoihin liittyvät haittavaikutukset. (16)

Vanhimmat käytössä olevat masennuslääkkeet ovat trisykliset masennuslääkkeet: doksepiini, nortriptyliini, amitriptyliini, trimipramiini ja klomipramiini. Trisyklisten masennuslääkkeiden yliannostukset ovat muita masennuslääkkeitä vaarallisempia, minkä vuoksi niitä määrätään ainoastaan silloin, kun muut kokeillut lääkkeet eivät toimi. Korkean itsemurhariskin potilaita hoidetaankin lähtökohtaisesti toisilla, vähemmän toksisilla masennuslääkkeillä. Trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu keskushermoston hermopäätteissä serotoniinin ja noradrenaliinin pitoisuuden kasvattamiseen estämällä niiden takaisinotto. Trisyklisillä masennuslääkkeillä on muita masennuslääkkeitä suuremmat antikolinergiset haittavaikutukset. Haittavaikutuksina voi esiintyä myös muun muassa painon nousua sekä motorista levottomuutta. (16), (18)

Kolmas tyypillinen masennuslääkkeiden ryhmä on SNRI-lääkkeet (serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitor). Vaikutusmekanismi perustuu todennäköisesti trisyklisten masennuslääkkeiden tapaan serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon keskushermoston hermopäätteissä. SNRI-lääkkeisiin kuuluvat milnasipraani, venlafaksiini ja duloksetiini. SNRI-lääkkeet eivät ole erityisen toksisia ja yliannostuskuolemat ovat harvinaisia. SNRI-lääkkeet eivät aiheuta merkittäviä antihistamiinisia ja antikolinergisiä haittavaikutuksia, joita taas trisykliset masennuslääkkeet aiheuttavat. Haittavaikutukset ovat samantapaisia SSRI-lääkkeiden kanssa. (16)

Lisäksi käytössä olevia masennuslääkkeitä on muun muassa mirtatsapiini, mianseriini, tratsodoni ja moklobenidi. Mirtatsapiinin ja mianseriinin vaikutusmekanismina on serotoniinin ja noradrenaliinin vaikutuksen lisääminen keskushermostossa. Mirtatsapiini ja mianseriini ovat ahdistusta lievittäviä ja sedatiivisiä lääkkeitä, joten niitä käytetään masennustilojen lisäksi unilääkkeenä ja ahdistuneisuushäiriössä. Mirtatsapiinin ja mianseriinin yleisimmät haittavaikutukset ovat painon nousu ja liiallinen sedaatio.

Mianseriinin vakavin haittavaikutus on harvinainen agranulosytoosi, joka voi ilmetä lääkkeen käytön ensimmäisillä viikoilla. (16)

Tratsodoni on myös sedatiivinen masennuslääke, joten sitä käytetään myös unettomuuden hoidossa. Sen vaikutusmekanismina on serotoniinin vaikutuksen lisääminen keskushermostossa. Moklobemidi on MAO-estäjä, jota käytetään masennustilojen lisäksi lääkkeenä sosiaalsiin pelkotiloihin. Se on hyvin siedetty lääke, jonka yleisimmät haittavaikutukset ovat unettomuus, päänsärky ja pahoinvointi. Klomipramiinin, mirtatsapiinin, SSRI- ja SNRI-lääkkeiden kanssa on huomioitava se, ettei niitä käytetä yhdessä moklobemidin kanssa serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi. (16)

## **2.5 Masennuslääkemyrkytys**

Trisykliset masennuslääkkeet aiheuttavat hengenvaarallisia myrkytyskuolemia muita masennuslääkkeitä enemmän (16). Useimmiten myrkytyskuoleman on aiheuttanut amitriptyliini tai doksepiini. Trisyklisten masennuslääkkeiden aiheuttamien myrkytysten oireet ovat keskushermostoperäisiä ja antikolienergisiä. Keskushermostoperäisiä oireita voivat olla muun muassa sekavuus ja alentunut tajunnantaso. Trisyklisten masennuslääkkeiden myrkytysoireiden hoidossa keskitytään ylläpitämään peruselintoimintoja ja hoitamaan oireita niiden mukaisesti. (19)

Uudemmissa masennuslääkkeistä myrkytyskuolemiin ovat useimmiten johtaneet mirtatsapiini, venlafaksiini ja sitalopraami. SSRI-lääkkeet aiheuttavat yksinään harvemmin myrkytyskuolemia. (19)

## **2.6 Eniten kuolemia aiheuttaneet masennuslääkkeet**

Masennuslääkkeistä toksisimpia ovat trisykliset masennuslääkkeet (7, 8, 20, 21). Muista masennuslääkkeistä myrkyllisin oli Uudessa-Seelannissa tehdyn tutkimuksen mukaan venlafaksiini (7). Yhdysvalloissa tehdyn tutkimuksen mukaan bupropionin käyttö oli yhteydessä myrkytyskuolemiin, ja aine oli toksisempi kuin SSRI-lääkkeet (22).

Trisyklisten masennuslääkkeiden myrkytysoireina voi ilmetä sydämen toimintahäiriöitä, kuten sydämen rytmihäiriöitä ja johtumishäiriöitä. Kaikissa trisyklisissä masennuslääkkeissä on keskenään samankaltaiset haittavaikutukset. Lisäksi ne ovat keskenään yhtä tehokkaita. Lääkkeiden toiminta perustuu serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon, jolloin kyseisten välittäjäaineiden pitoisuus lisääntyy keskushermoston hermopäätteissä. Lääkkeet ovat sedatiivisia, jonka vuoksi niitä käytetään myös unettomuuden sekä ahdistuneisuuden hoidossa. Lisäksi trisykliset masennuslääkkeet kohottavat kipukynnystä. (16)

Amitriptyliini on trisyklinen masennuslääke (ATC-koodit: N06AA09 ja yhdistelmävalmisteena N06C), jota käytetään masennuksen ja neuropaattisen kivun hoitoon, sekä kroonisen jännityspäänsäryn ja migreenin estohoitoon. Amitriptyliiniä voidaan myös käyttää yli 6-vuotiailla lapsilla yökastelun hoitoon. Masennuksen ja kivunlievityksen hoidossa lääkkeen vaikutukset ilmenevät usein 2–4:n viikon kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen. Amitriptyliinin vaikutusmekanismeina ovat serotoniinin ja noradrenaliinin inaktivaation sekä takaisinoton esto hermopäätteissä. Lisäksi lääke estää kalium-, NMDA- ja natriumkanavien toimintaa. Suurina annoksina potilailla ilmenee todennäköisesti rytmihäiriöitä sekä vaikeaa hypotensiota. Yliannostuksen oireita ovat antikolinergiset vaivat sekä sydänoireet. Vakavaan myrkytystilaan voi johtaa yli 750 mg annos. Yliannostuksen oireita voi lisätä muiden psykoaktiivisten aineiden käyttö. (23)

Trisyklisistä masennuslääkkeistä doksepiinia (ATC-koodi: N06AA12) käytetään masennustilojen ja niihin liittyvän ahdistuneisuuden hoitoon sekä unettomuuden hoitoon (24).

Masennuslääke venlafaksiini kuuluu SNRI-lääkkeisiin ja sen ATC-koodi on N06AX16. Venlafaksiinia käytetään vakavan masennuksen hoitoon sekä sen uusiutumisen estoon. Lääkettä käytetään myös ahdistuneisuushäiriön, sosiaalisten tilanteiden pelon sekä paniikkihäiriön hoitoon. Lääkkeen vaikutus perustuu noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estoon, jolloin kyseisten välittäjäaineiden pitoisuus lisääntyy keskushermoston hermopäätteissä. Venlafaksiinin aktiivisella metaboliitilla O-desmetyylyvenlafaksiinilla on samankaltainen vaikutus välittäjäaineisiin ja reseptoreihin keskushermostossa kuin venlafaksiinilla. Venlafaksiinin käytöllä on suurempi riski

yliannostukseen kuin SSRI-lääkkeillä, mutta pienempi kuin käyttäessä trisyklisiä masennuslääkkeitä. (25)

Bupropionia käytetään sekä vakavan masennustilan hoitoon että pieninä lääkeannoksina tupakanpolton lopettamisen aiheuttamien vieroitusoireiden hoitoon. Sen ATC-koodi on N06AX12. Bupropionin vaikutus perustuu todennäköisesti keskushermostossa dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon. Bupropioni eroaa muista masennuslääkkeistä dopaminergisen vaikutuksensa vuoksi. Yliannostustapauksia on raportoitu hoitoannokseen verrattaessa yli 10-kertaisista annoksista. Usein yliannostustapauksissa potilaat toipuvat, ja myrkytyskuolemia tapahtuu harvoin. Bupropionista on raportoitu päihdehakuista väärinkäyttöä. (16, 26, 44)

### **3 Aineisto ja menetelmät**

#### **3.1 Käsitteet**

Tutkielmassa tarkastelluille masennus- ja psykoosilääkkeille laskettiin Fatal Toxicity index (FTI). FTI lasketaan jakamalla tietyn lääkeaineen aiheuttamien myrkytyskuolemien lukumäärä kyseisen lääkeaineen kulutuksella samana aikana ja samalla alueella. Lääkeaineen keskimääräinen kulutus saadaan WHO:n määrittämästä vuorokausiannoksesta (Defined Daily Dose, DDD), joka on suhteutettu Suomen väestöön tuhatta asukasta kohden.

Lääkeaineet on luokiteltu anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokituksen (ATC) tuoreimman version mukaan. Aineistossa tutkittiin psykoosilääkkeitä ja masennuslääkkeitä. Nämä lääkkeet vaikuttavat hermostoon, joten ATC luokka on N.

Aineistossa oli mukana 13 psykoosilääkettä, joista kymmenelle lääkkeelle laskettiin FTI. Arvot kirjattiin taulukkoon 2. Taulukosta jätettiin pois ne psykoosi- ja masennuslääkkeet, jotka eivät olleet aiheuttaneet myrkytyskuolemia kolmen vuoden (2016–2018)

tutkimusajanjakson aikana. Tutkittavat psykoosilääkkeet olivat levomepromatsiini, klooriprotikseeni, sulpiridi, ketiapiini, klotsapiini, tsuklopentiksoli, olantsapiini, perfenatsiini, litium ja aripipratsoli. Psykoosilääkkeistä haloperidoli, klooripromatsiini ja risperidoni eivät aiheuttaneet myrkytyskuolemia vuosina 2016–2018.

Aineistossa tarkasteltiin 18:aa eri masennuslääkettä, ja 14:lle näistä laskettiin FTI (taulukko 2). Tutkittavat masennuslääkkeet olivat doksepiini, bupropioni, trimipramiini, amitriptyliini, venlafaksiini, paroksetiini, duloksetiini, mirtatsapiini, sertraliini, fluoksetiini, klomipramiini, moklobemidi, mianseriini sekä essitalopraami ja sitalopraami. Kahta viimeksi mainittua tarkasteltiin yhdessä, sillä essitalopraamista ja sitalopraamista johtuvia myrkytyskuolemia ei voitu erottaa toisistaan laboratoriossa käytössä olevalla menetelmällä. Masennuslääkkeistä nortriptyliini, fluvoksamiini, tratsodoni ja reboksetiini eivät aiheuttaneet myrkytyskuolemia vuosina 2016–2018.

### 3.2 Aineiston kokoaminen

Väkiluku ja kuolleiden lukumäärät vuosittain saatiin Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannasta (27). Myrkytyskuolemien lukumäärät sekä kuolemanluokat lääkeaineittain saatiin THL:n oikeustoksikologiayksikön tietokantaan tallennetuista kuolintodistusten tiedoista. Suomessa 16 % kaikista kuolemansyynselvityksistä ohjautuu oikeuslääketieteelliseen järjestelmään (28).

Kuolemansyynselvityksistä vastaa poliisi, ja oikeuslääketieteelliset ruumiinavaukset tehdään poliisin määräyksestä (29). Ruumiinavauksen tarpeellisuuden ollessa epävarma poliisi konsultoi oikeuslääkärää. Mikäli ruumiinavaukseen päädytään, oikeuslääkäri laatii asiakirjat koskien kuolintodistusta ja kuolinsyylausuntoa. Oikeuslääkinnästä ja oikeuslääketieteellisistä ruumiinavauksista vastaa THL. THL vastaa myös oikeuskemiallisista laboratoriotutkimuksista, joita tehdään noin 12 %:lle kaikista vainajista. Vainajista, joille on tehty ruumiinavaus, oikeuskemiallinen laboratoriotutkimus tehdään 73 %:lle. (28)

Ruumiinavauksia tehdään Suomessa kaiken kaikkiaan noin 9000 vuodessa. Oikeuslääketieteellinen kuolemansyynselvitys tehdään kuolemansyyn selvittämisestä annetun lain kolmannen luvun (29) mukaan silloin, kun epäillä kuoleman johtuneen

tapaturmasta, itsemurhasta, rikoksesta, myrkytyksestä, ammattitaudista tai hoitotoimenpiteestä, tai kuolema on muuten yllättävä. (28, 30)

Oikeuslääketieteellisten ruumiinavauksien lukumäärä on laskenut viimeisen kymmenen vuoden aikana. Vuonna 2008 oikeuslääketieteellisiä ruumiinavauksia tehtiin 24 %:lle kuolleista (11 989 avausta), 2012 19,3 %:lle kuolleista (9 982 avausta) ja vuonna 2017 15,9 %:lle kuolleista (8 514 avausta), mutta oikeuskemiallisten tutkimusten osuus kaikista kuolemista on pysynyt tasaisena. (31)

Oikeuslääketieteellisessä kuolemansyynselvityksessä määritetään kuolinsyyn ja myötävaikuttaneiden tekijöiden lisäksi mm. kuolemanluokka, sekä arvioidaan myrkytyskuoleman aiheuttanut tärkein löydös. Myrkytyskuolemien yhteydessä kuolemanluokka määritetään pääasiassa tapaturmaksi, itsemurhaksi tai epäselväksi. Myös henkirikos on mahdollinen kuolemanluokka myrkytyskuoleman yhteydessä, vaikka sitä ei tämän tutkimuksen aineistossa esiintynytäkään. Myrkytyskuolema aiheutuu harvoin vain yhden aineen vaikutuksesta, koska mukana on tyypillisesti useita aineita, kuten muita lääkkeitä, alkoholia tai huumausaineita. Oikeuslääkäri määrittää kussakin tapauksessa myrkytyskuoleman tärkeimmän löydöksen, esimerkiksi tietyn lääkeaineen, vaikka kuolemaan olisi johtanut useamman lääkkeen yhteisvaikutus. (28)

Lääkkeiden kulutus Suomessa vuosina 2016–2018 lääkeaineittain jaoteltuna saatiin Fimean tilastoista. Lääkkeet jaetaan anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokituksen (ATC) uusimman version mukaan. Fimean lääkkeiden kulutustiedot saatiin lääketukkujen kirjaamasta myynnistä sairaaloihin ja apteekkeihin. Fimean verkkosivuilla esitetty luku lääkkeiden kulutuksesta ilmoittaa väestöstä sen osan, joka käyttää päivittäin lääkeainetta vuorokausiannoksen verran (DDD/1000as/vrk) (32). Luku esitetään promilleina. Määritelty vuorokausiannos suhteutetaan väestöön vuorokautta ja tuhatta asukasta kohti.

### 3.3 Laskennalliset menetelmät

Jokaiselle aineiston lääkeaineelle, joka oli aiheuttanut vähintään yhden myrkytyskuoleman vuosina 2016–2018, laskettiin tutkituilta vuosilta lukuarvot taulukkoon 2. Oikeuslääketieteellisistä kuolemansyynselvityksistä saatiin

myrkytyskuolemien lukumäärät vuosittain. Niiden avulla laskettiin myrkytyskuolemat sataatuhatta asukasta kohden. Asukasluvut vuosittain saatiin Tilastokeskuksen sivuilta. Lääkeaineille saatiin vuorokausiannos jokaista tutkittavaa vuotta kohden Fimean sivuilta. Sen avulla laskettiin lääkkeen kulutus suhteutettuna väestöön tuhatta asukasta ja yhtä vuotta kohden ja kokonais-DDD suhteessa väestöön. Näiden lukuarvojen avulla laskettiin vielä jokaiselle lääkeaineelle vuosittainen FTI jakamalla tietyn lääkeaineen myrkytyskuolemien lukumäärä vuodelta miljoonalla DDD:llä.

Kutakin lääkeainetta tarkasteltiin kootusti vuosien 2016–2018 tietojen pohjalta (taulukko 1). Lääkeaineen kokonais-DDD vuosina 2016–2018 saatiin laskemalla yhteen lääkeaineen kokonais-DDD kultakin vuodelta. Keskimääräinen FTI vuosina 2016–2018 saatiin laskemalla yhteen näiden vuosien myrkytyskuolemat ja jakamalla luku miljoonalla DDD:llä (laskettu vuosilta 2016–2018). Tilastolliset menetelmät ja laskut suoritettiin Microsoft® Excel for Mac 2020-taulukkolaskentaohjelmalla.

## **4 Tulokset**

### **4.1 Myrkytyskuolemien ja lääkkeiden myynnin suhde**

Psykoosilääkkeistä eniten myrkytyskuolemia vuosina 2016–2018 aiheuttivat ketiapiini (N=43), olantsapiini (N=33) ja levomepromatsiini (N=30). Masennuslääkkeistä eniten kuolemia Suomessa vuosina 2016–2018 aiheuttivat amitriptyliini (N=43), venlafaksiini (N=25) ja doksepiini (N=15).

Psykoosi- ja masennuslääkkeiden kulutuksen suhdetta niiden aiheuttamiin myrkytyskuolemiin tutkittiin vuosina 2016–2018 laskemalla lääkeainekohtaiset FTI-arvot (taulukko 1). FTI-arvojen avulla voidaan arvioida lääkeaineen myrkyllisyyttä. FTI:n ollessa suurempi kuin 1.0 lääkeainetta voidaan pitää huomattavan myrkyllisenä (9).



Psykoosilääkkeistä huomattavan suuren FTI-arvon vuosina 2016–2018 sai levomepromatsiini (13,44). Levomepromatsiinin aiheuttamia myrkytyskuolemia todettiin yhteensä 30. Levomepromatsiinin lisäksi FTI-arvo klooriprotikseenilla (2,31), sulpiridilla (3,31), ketiapiinilla (1,36) sekä klotsapiinilla (1,22) oli yli 1,0. Ketapiinin aiheuttamia myrkytyskuolemia oli 43 ja klotsapiinin 17. Klooriprotikseeni ja sulpiridi saivat suuret FTI-arvot, mutta näiden aiheuttamia myrkytyskuolemia oli kolmelta tarkasteltavalta vuodelta klooriprotikseenilla vain neljä ja sulpiridilla yksi. Olantsapiinin todettiin aiheuttaneen myrkytyskuolemia yhteensä jopa 33 tapauksessa. Olantsapiinin FTI-arvoksi määritettiin 0,90.

Aripipratsoli, tsuklopentiksoli sekä perfenatsiini aiheuttivat kukin ainoastaan yhden myrkytyskuoleman kolmen tarkastellun vuoden aikana. Litiumin FTI-arvo oli 0,87 ja se oli aiheuttanut yhteensä viisi myrkytyskuolemaa kolmen tarkastellun vuoden aikana.

Masennuslääkkeistä suurin FTI-arvo oli klomipramiinilla (5,70). Klomipramiinin aiheuttamia myrkytyskuolemia oli yhteensä seitsemän. Klomipramiinin lisäksi ykköstä suurempi FTI-arvo oli trimipramiinilla (4,97), amitriptyliinillä (2,40) ja bupropionilla (1,07). Trimipramiinin aiheuttamia myrkytyskuolemia raportoitiin yhteensä kolme, amitriptyliinin 43 ja bupropionin 12 tapausta. Suurimmat FTI-arvot saaneet klomipramiini, trimipramiini ja amitriptyliini ovat kaikki trisyklisiä masennuslääkkeitä. Venlafaksiinin FTI-arvo oli melko alhainen (0,40), vaikka lääkeaine on aiheuttanut jopa 25 myrkytyskuolemaa kolmen tarkastellun vuoden aikana.

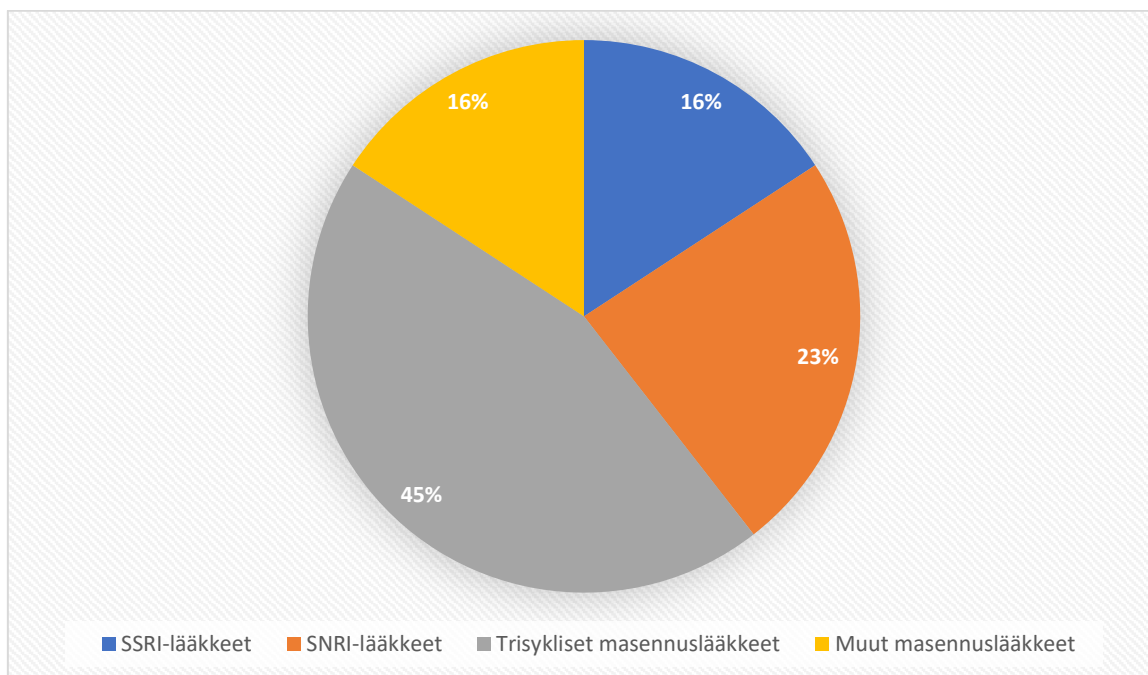
Taulukko 1. Myrkytyskuolemat ja keskimääräiset FTI-arvot vuosilta 2016–2018

			Kuolemat yhteensä	DDD yhteensä	FTI yhteensä (kuolemat/10 <sup>6</sup> DDD)
<b>Psykoosi- lääkkeet</b>	<b>N05A</b>				
	N05AA02	levomepromatsiini	30	2232803,316	13,44
	N05AF03	klooriprotikseeni	4	1729913,379	2,31
	N05AL01	sulpiridi	1	301751,8145	3,31
	N05AH04	ketiapiini	43	31724453,22	1,36
	N05AH02	klotsapiini	17	13940916,35	1,22
	N05AF05	tsuklopentiksoli	1	2454117,734	0,41
	N05AH03	olantsapiini	33	36512266,71	0,90
	N05AB03	perfenatsiini	1	2695625,926	0,37
	N05AN	litium	5	5753442,36	0,87
	N05AX12	aripipratsoli	1	13378421,37	0,07
<b>Masennus- lääkkeet</b>	<b>N06A</b>				
	N06AA12	doksepiini	15	2896853,31	5,18
	N06AX12	bupropioni	12	11166008,76	1,07
	N06AA06	trimipramiini	3	603503,629	4,97
	N06AA09 & N06C	amitriptyliini	43	22832541,69	1,88
	N06AX16	venlafaksiini	25	62084877,09	0,40
	N06AB05	paroksetiini	3	14121842,29	0,21
	N06AX21	duloksetiini	11	19474964,69	0,56
	N06AX11	mirtatsapiini	9	48622106,67	0,19
	N06AB06	sertraliini	5	47620403,21	0,10
	N06AB04	sitalopraami & essitalopraami	9	153352490,6	0,06
	N06AB03	fluoksetiini	7	24181030,52	0,29
	N06AA04	klomipramiini	7	1227094,292	5,70
	N06AG02	moklobemidi	2	2132349,736	0,94
	N06AX03	mianseriini	1	1910874,276	0,52

## 4.2 Masennuslääkeryhmien vertailu

Masennuslääkkeiden aiheuttamat myrkytyskuolemat vuosina 2016–2018 esitetään kaaviossa 1. Kuolemat on jaettu ryhmiin myrkytyksen aiheuttaman lääkeaineen mukaan: trisykliset masennuslääkkeet, SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet ja muut masennuslääkkeet. Masennuslääkkeistä eniten myrkytyskuolemia aiheuttivat trisykliset masennuslääkkeet. SSRI-lääkkeet aiheuttivat harvemmin kuolemaan johtaneita myrkytyksiä, vaikka ne ovatkin käytetyimpiä masennuslääkkeitä. Myös SNRI-lääkkeet aiheuttivat harvemmin

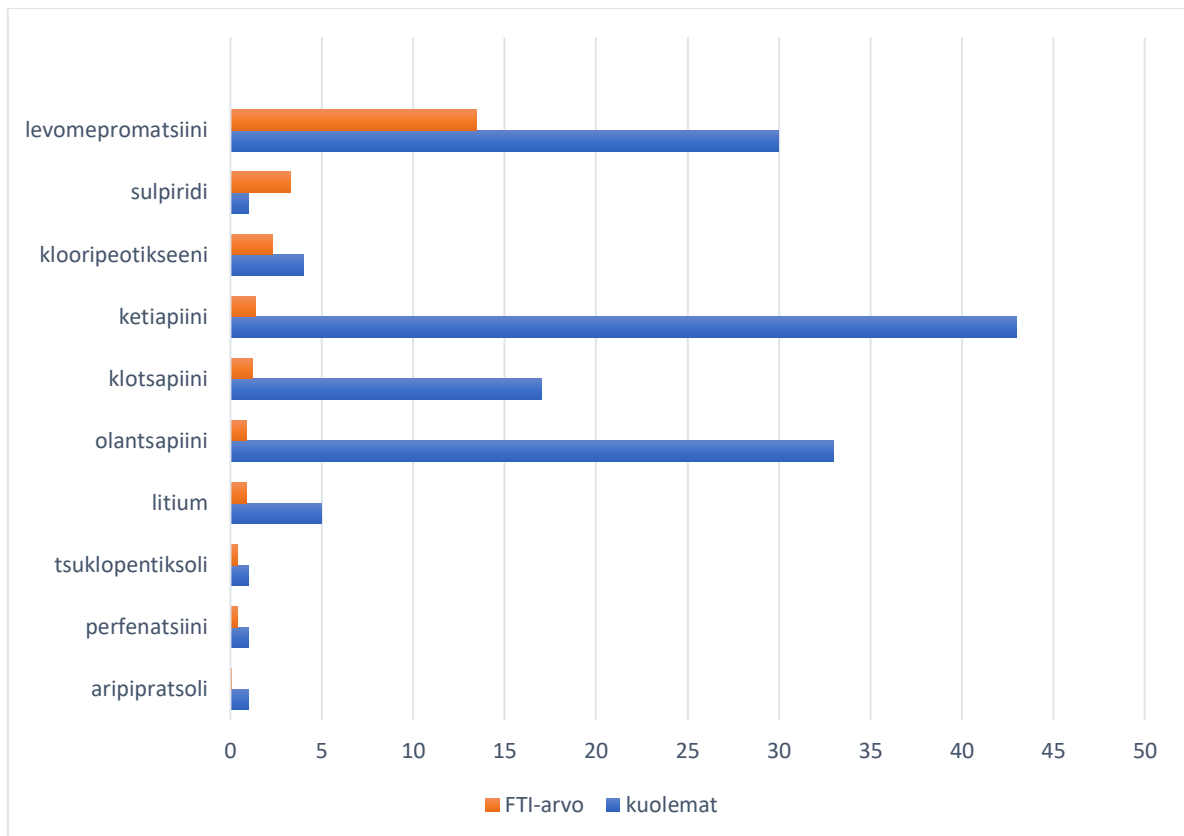
myrkytyskuolemia niiden vähäisen toksisuuden takia. Muista masennuslääkkeistä eniten myrkytyskuolemia aiheuttivat mirtatsapiini, venlafaksiini ja sitalopraami.



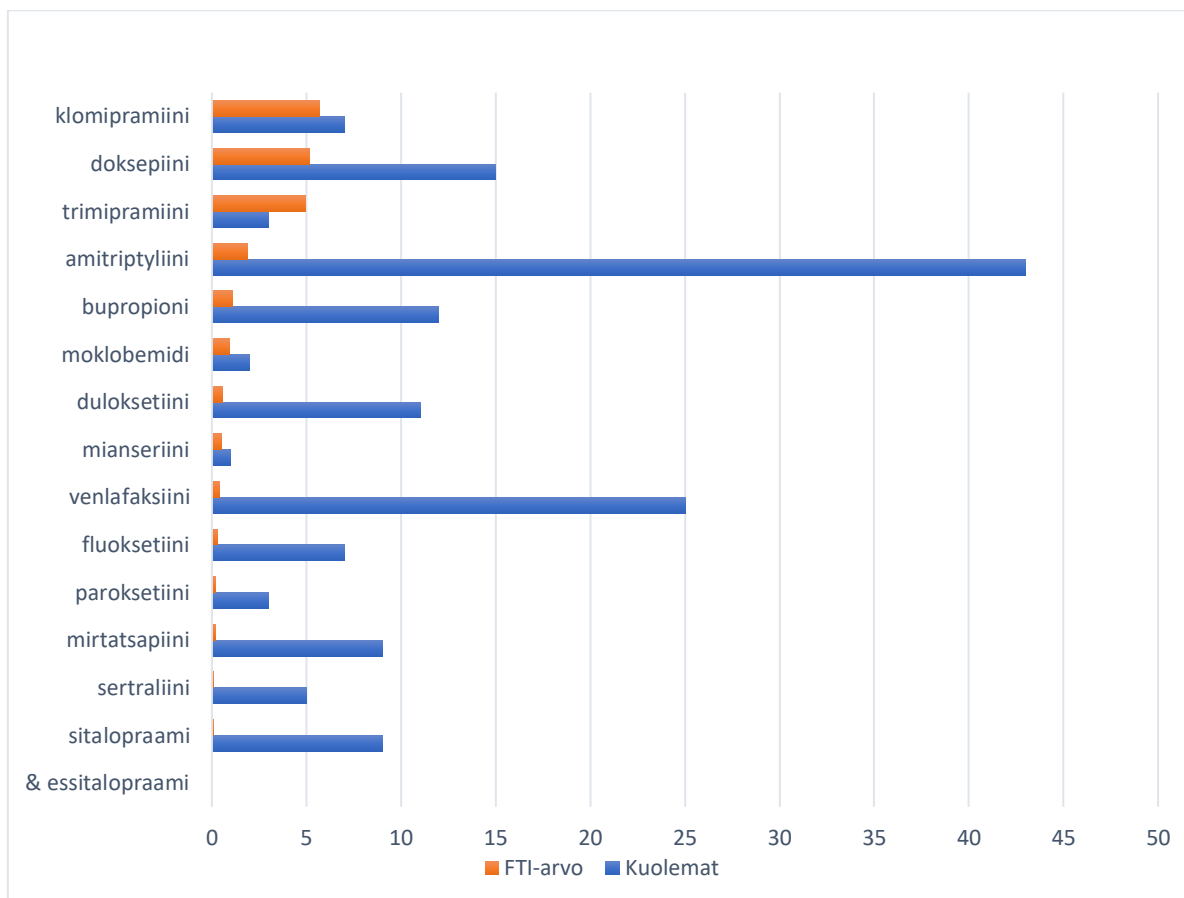
Kaavio 1. Masennuslääkkeiden aiheuttamat kuolemat vuosina 2016–2018

### 4.3 Lääkeaineiden vertailu

Kaaviossa 2 tarkastellaan psykoosilääkkeiden aiheuttamien myrkytyskuolemien lukumäärää sekä FTI-arvoa vuosina 2016–2018 alenevan FTI-arvon mukaisessa järjestyksessä. Kaaviosta erottuu levomepromatsiini, jonka FTI-arvo ja kuolemien lukumäärä ovat huomattavan korkeita muihin verrattuna. Masennuslääkkeistä tehdyssä vastaavassa pylväskaaviossa (kaavio 3) erottuu klomipramiini, jonka FTI-arvo on suurin, vaikka myrkytyskuolemia on tapahtunut vain seitsemän.



Kaavio 2. Psykoosilääkkeiden kuolemat ja FTI-arvot 2016–2018



Kaavio 3. Masennuslääkkeiden kuolemat ja FTI-arvot 2016–2018

Taulukossa 2 on esitetty myrkytyskuolemiin tyypillisimmin johtaneet masennus- ja psykoosilääkkeet vuosikohtaisesti aikavälillä 2016–2018.

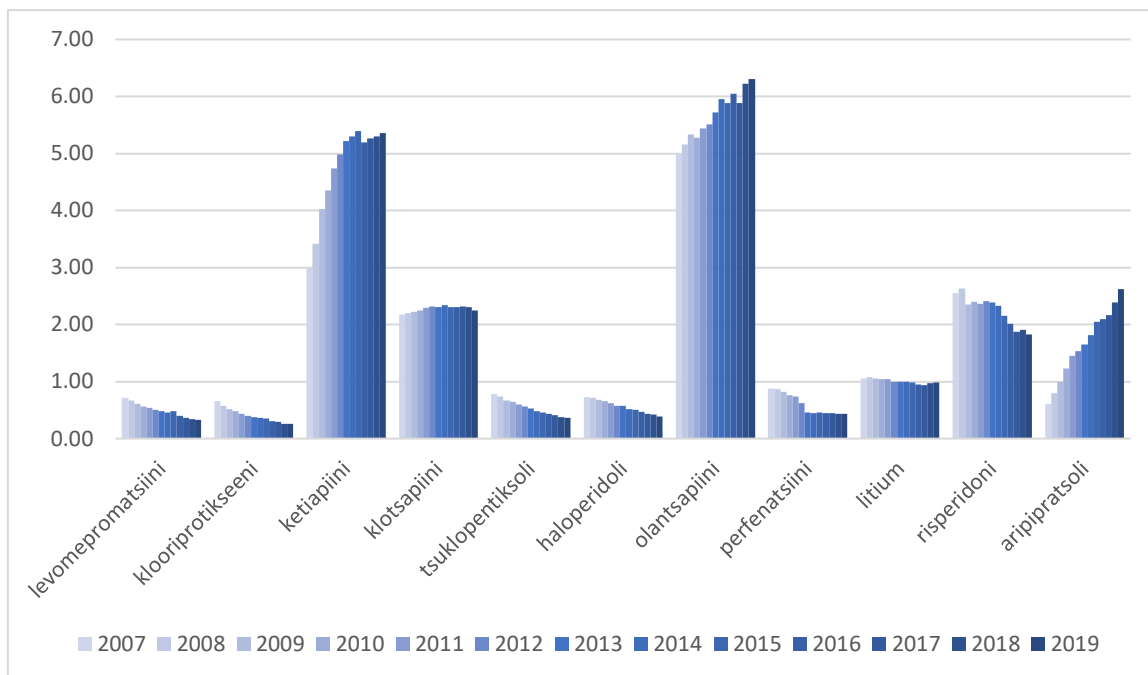
Taulukko 2. Psykoosi- ja masennuslääkkeet myrkytyskuoleman tärkeimpänä löydöksenä vuosina 2016–2018

2016	ATC-luokitus	Lääkeaine	Kuolemat	Kuolemat / 10 <sup>5</sup> as./v	DDD/ 1000 as./vrk	DDD/ 10 <sup>5</sup> as./v	DDD/ vuosi	Kuolemat/ 1 000 000 DDD
Psykoosilääkkeet	N05A							
	N05AA02	levomepromatsiini	10	0,18	0,40	14600	803481,36	12,45
	N05AF03	klooriprotikseeni	3	0,05	0,31	11315	622698,06	4,82
	N05AL01	sulpiridi	1	0,02	0,05	1825	100435,17	9,96
	N05AH04	ketiapiini	12	0,22	5,20	189800	10445257,71	1,15
	N05AH02	klotsapiini	4	0,07	2,31	84315	4640104,87	0,86
	N05AF05	tsuklopentiksoli	1	0,02	0,43	15695	863742,46	1,16
	N05AH03	olantsapiini	11	0,20	6,05	220825	12152655,60	0,91
	N05AB03	perfenatsiini		0,00	0,45	16425	903916,53	0,00
	N05AN	litium		0,00	0,95	34675	1908268,23	0,00
	N05AX12	aripipratsoli		0,00	2,09	76285	4198190,12	0,00
Masennuslääkkeet	N06A							
	N06AA12	doksepiini	4	0,07	0,47	17155	944090,60	4,24
	N06AX12	bupropioni	5	0,09	1,63	59495	3274186,55	1,53
	N06AA06	trimipramiini	1	0,02	0,10	3650	200870,34	4,98
	N06AA09 & N06C	amitriptyliini	14	0,25	3,79	138335	7612985,90	1,84
	N06AX16	venlafaksiini	9	0,16	9,52	347480	19122856,42	0,47
	N06AB05	paroksetiini		0,00	2,37	86505	4760627,07	0,00
	N06AX21	duloksetiini	4	0,07	2,88	105120	5785065,81	0,69
	N06AX11	mirtatsapiini	2	0,04	8,12	296380	16310671,65	0,12
	N06AB06	sertraliini	1	0,02	7,15	260975	14362229,35	0,07
	N06AB04	sitalopraami & essitalopraami	4	0,07	25,05	914325	50318020,30	0,08
	N06AB03	fluoksetiini	2	0,04	3,89	141985	7813856,25	0,26
	N06AA04	klomipramiini	2	0,04	0,21	7665	421827,72	4,74
	N06AG02	moklobemidi	1	0,02	0,36	13140	723133,23	1,38
	N06AX03	mianseriini		0,00	0,37	13505	743220,26	0,00

2017	ATC-luokitus	Lääkeaine	Kuolemat	Kuolemat / 10 <sup>5</sup> as/v	DDD/1000 as./vrk	DDD/10 <sup>5</sup> as./v	DDD/vuosi	Kuolemat/1 000 000 DDD
<b>Psykoosi-lääkkeet</b>	<b>N05A</b>							
	N05AA02	levomepromatsiini	11	0,20	0,37	13505	744548,21	14,77
	N05AF03	klooriprotikseeni		0,00	0,29	10585	583564,81	0,00
	N05AL01	sulpiridi		0,00	0,05	1825	100614,62	0,00
	N05AH04	ketiapiini	15	0,27	5,27	192355	10604781,21	1,41
	N05AH02	klotsapiini	8	0,15	2,32	84680	4668518,48	1,71
	N05AF05	tsuklopentiksoli		0,00	0,41	14965	825039,90	0,00
	N05AH03	olantsapiini	16	0,29	5,88	214620	11832279,61	1,35
	N05AB03	perfenatsiini	1	0,02	0,45	16425	905531,60	1,10
	N05AN	litium	4	0,07	0,94	34310	1891554,90	2,11
	N05AX12	aripipratsoli	1	0,02	2,17	79205	4366674,62	0,23
<b>Masennus-lääkkeet</b>	<b>N06A</b>							
	N06AA12	doksepiini	5	0,09	0,49	17885	986023,30	5,07
	N06AX12	bupropioni	6	0,11	1,84	67160	3702618,11	1,62
	N06AA06	trimipramiini		0,00	0,10	3650	201229,25	0,00
	N06AA09 & N06C	amitriptyliini	11	0,20	3,77	137605	7586342,54	1,45
	N06AX16	venlafaksiini	8	0,15	10,07	367555	20263784,97	0,39
	N06AB05	paroksetiini	2	0,04	2,33	85045	4688641,41	0,43
	N06AX21	duloksetiini	4	0,07	3,19	116435	6419212,92	0,62
	N06AX11	mirtatsapiini	4	0,07	7,96	290540	16017847,90	0,25
	N06AB06	sertraliini	1	0,02	7,88	287620	15856864,51	0,06
	N06AB04	sitalopraami & essitalopraami	3	0,05	25,24	921260	50790261,44	0,06
	N06AB03	fluoksetiini	2	0,04	3,99	145635	8029046,88	0,25
	N06AA04	klomipramiini	4	0,07	0,20	7300	402458,49	9,94
	N06AG02	moklobemidi	1	0,02	0,35	12775	704302,36	1,42
	N06AX03	mianseriini	1	0,02	0,28	10220	563441,89	1,77

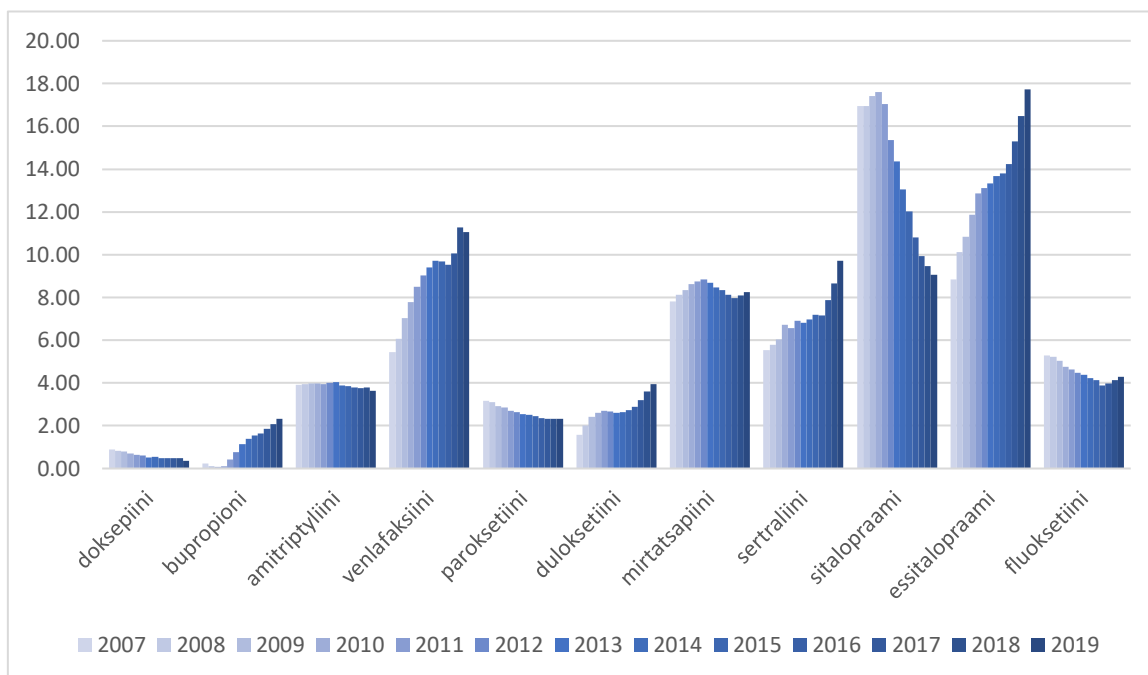
2018	ATC-luokitus	Lääkeaine	Kuolemat	Kuolemat / 10 <sup>5</sup> as./v	DDD/1000 as./vrk	DDD/10 <sup>5</sup> as/v	DDD/vuosi	Kuolemat/1 000 000 DDD
Psykoosilääkkeet	N05A							
	N05AA02	levomepromatsiini	9	0,16	0,34	12410	684773,75	13,14
	N05AF03	klooriprotikseeni	1	0,02	0,26	9490	523650,51	1,91
	N05AL01	sulpiridi		0,00	0,05	1825	100702,02	0,00
	N05AH04	ketiapiini	16	0,29	5,30	193450	10674414,31	1,50
	N05AH02	klotsapiini	5	0,09	2,30	83950	4632293,00	1,08
	N05AF05	tsuklopentiksoli		0,00	0,38	12410	765335,37	0,00
	N05AH03	olantsapiini	6	0,11	6,22	227030	12527331,51	0,48
	N05AB03	perfenatsiini		0,00	0,44	16060	886177,79	0,00
	N05AN	litium	1	0,02	0,97	35405	1953619,22	0,51
	N05AX12	aripipratsoli		0,00	2,39	87235	4813556,64	0,00
Masennuslääkkeet	N06A							
	N06AA12	doksepiini	6	0,11	0,48	17520	966739,41	6,21
	N06AX12	bupropioni	1	0,02	2,08	75920	4189204,10	0,24
	N06AA06	trimipramiini	2	0,04	0,10	3650	201404,04	9,93
	N06AA09 & N06C	amitriptyliini	18	0,33	3,79	138335	7633213,25	2,36
	N06AX16	venlafaksiini	8	0,14	11,27	411355	22698235,70	0,35
	N06AB05	paroksetiini	1	0,02	2,32	84680	4672573,81	0,21
	N06AX21	duloksetiini	3	0,05	3,61	131765	7270685,97	0,41
	N06AX11	mirtatsapiini	3	0,05	8,09	295285	16293587,12	0,18
	N06AB06	sertraliini	3	0,05	8,64	315360	17401309,36	0,17
	N06AB04	sitalopraami & essitalopraami	2	0,04	25,94	946810	52244208,88	0,04
	N06AB03	fluoksetiini	3	0,05	4,14	151110	8338127,40	0,36
	N06AA04	klomipramiini	1	0,02	0,20	7300	402808,09	2,48
	N06AG02	moklobemidi		0,00	0,35	12775	704914,15	0,00
	N06AX03	mianseriini		0,00	0,30	10950	604212,13	0,00

Psykoosilääkkeistä levomepromatsiinin, klooriprotikseenin, tsuklopentiksolin, haloperidolin ja risperidonin kulutus on vähentynyt vuosina 2007–2019. Ketapiinin, olantsapiinin ja aripipratsolin kulutus on taas kasvanut. Kaaviossa 4 on esitettyinä käytetyimpien psykoosilääkkeiden kulutus kyseisiltä vuosilta pylväsdiagrammina. Kulutustiedot on saatu (kaavioihin 4 ja 5) Fimean verkkosivuilta (33).



Kaavio 4. Psykoosilääkkeiden kulutus (DDD/1000 as./vrk)

Kaaviossa 5 on käytetyimpien masennuslääkkeiden kulutus vuosina 2007–2019. Masennuslääkkeistä sitalopraamin kulutus on laskenut likimäärin saman verran kuin essitalopraamin kulutus on kasvanut. Bupropionin, venlafaksiinin, duloksetiinin ja sertraliinin kulutus on kasvanut huomattavasti.



Kaavio 5. Masennuslääkkeiden kulutus (DDD/1000 as./vrk)



#### 4.4 Myrkytyskuolemien kuolemanluokat

Myrkytyskuolemat ovat vähentyneet Suomessa tasaisesti 1990-luvulta lähtien. Myrkytyskuolemat vähenivät noin 40 % vuodesta 2006 vuoteen 2016. Vuonna 2017 myrkytyskuolemien määrä oli pienessä nousussa. Kaikista myrkytyskuolemista ajanjaksona 2014–2017 24 % oli itsemurhia ja 66 % tapaturmia. Loput 10 % jäivät kuolemanluokaltaan epäselviksi. Myrkytyskuolemien uhreista vuosina 2014–2017 naisia oli 31 %. (28)

Myrkytyskuolemien kuolemanluokan määrittää oikeuslääketieteellisen ruumiinavauksen suorittanut oikeuslääkäri. Kuolemanluokka määritellään kuoleman olosuhteiden ja peruskuolemansyyn mukaisesti. Sitä määrittäessä otetaan huomioon muun muassa vainajasta tehdyt lääketieteelliset havainnot, kuolemaan vaikuttaneet olosuhteet sekä poliisitutkinta. Lääkäri päättää mikä kuolinsyy on lääketieteellisesti merkittävin, jos vaihtoehtoisia kuolinsyitä on useita. Lääketieteellisesti merkittävin kuolemansyy ilmaistaan peruskuolemansyynä (tarvittaessa myös välitön kuolemansyy ja välivaiheen kuolemansyy), ja muut seikat kirjataan kuolintodistukseen kuolemaan myötävaikuttaneina tekijöinä. (31)

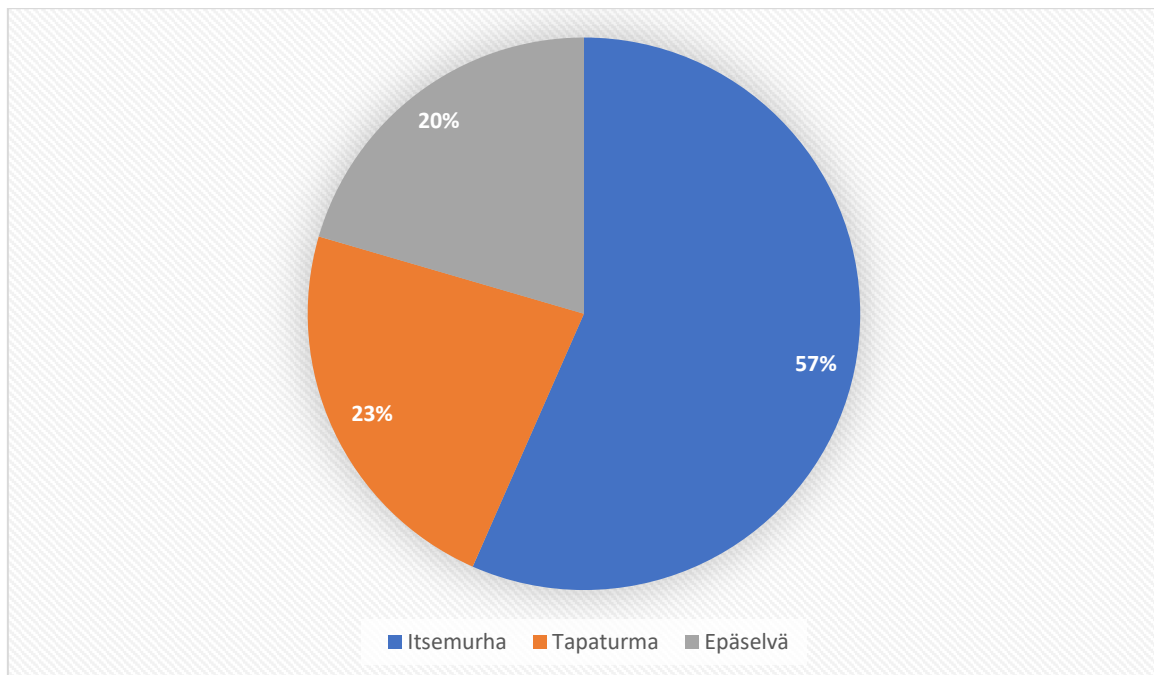
Myrkytyskuolemat jakautuivat lääkeaineittain kolmeen eri kuolemanluokkaan: tapaturma, itsemurha ja epäselvä. Taulukossa 3 on 24 masennus- ja psykoosilääkettä, joiden aiheuttamista myrkytyskuolemista on laskettu prosenttiosuudet eri kuolemanluokille vuosien 2016–2018 aikana. Tällöin tapahtui yhteensä 152 masennus- ja 136 psykoosilääkkeiden aiheuttamaa myrkytyskuolemaa. Yleisin masennus- ja psykoosilääkkeiden aiheuttamien myrkytyskuolemien kuolemanluokka oli itsemurha.

Lääkeaineiden aiheuttamat kuolemat, joita on yli kymmenen, on taulukossa 3 harmaalla pohjalla. Psykoosilääkkeistä eniten kuolemia kolmessa vuodessa aiheuttivat ketiapiiini (N=43), olantsapiiini (N=33), levomepromatsiini (N=30) ja klotsapiiini (N=17). Näihin lääkeaineisiin liittyvä yleisin kuolemanluokka oli itsemurha. Jopa 79 % ketiapiiniin liittyvistä kuolemista oli itsemurhia. Masennuslääkkeistä eniten kuolemia aiheuttivat amitriptyliini (N=43), venlafaksiini (N=25), doksepiini (N=15), bupropioni (N=12) ja duloksetiini (N=11). Yleisin kyseisiin lääkeaineisiin liittyvä kuolemanluokka oli itsemurha.

Taulukko 3. Myrkytyskuolemat kuolemanluokittain vuosina 2016–2018  
(tietyn lääkeaineen aiheuttamista myrkytyskuolemista (N) on laskettu prosenttiosuudet eri kuolemanluokille)

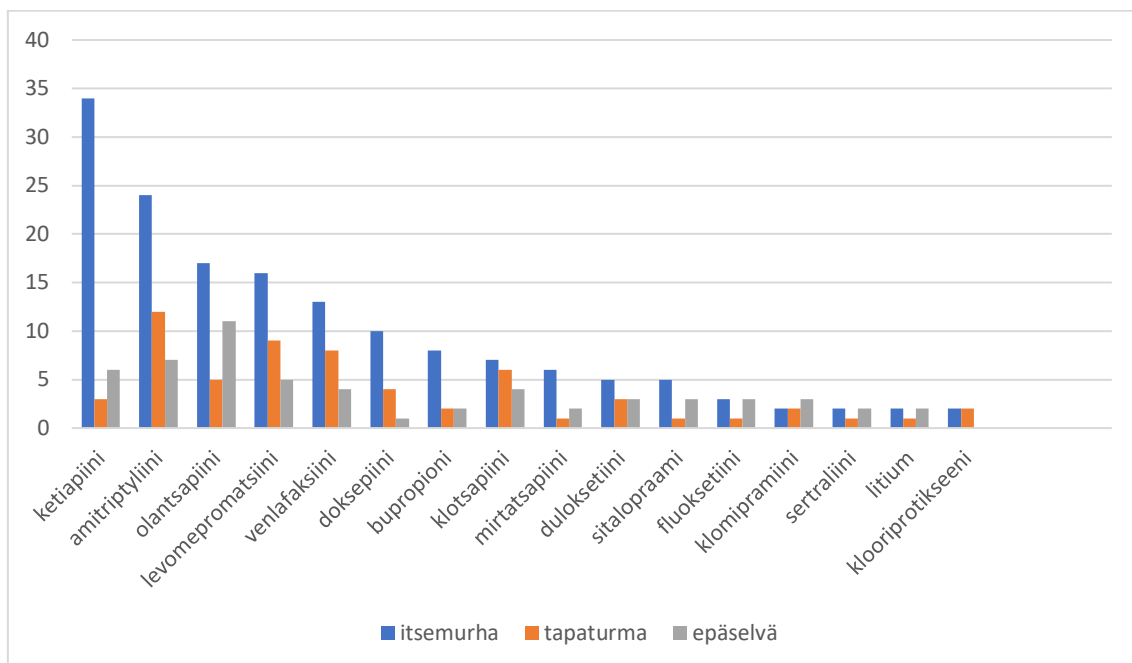
Tärkein löydös	ATC	Kuolemat yhteensä (N)	Tapaturma (%)	Itsemurha (%)	Epäselvä (%)
<b>Psykoosilääkkeet</b>	<b>N05A</b>				
levomepromatsiini	N05AA02	30	30	53	17
perfenatsiini	N05AB03	1		100	
klooriprotikseeni	N05AF03	4	50	50	
tsuklopentiksoli	N05AF05	1	100		
klotsapiini	N05AH02	17	35	41	24
olantsapiini	N05AH03	33	15	52	33
ketiapiini	N05AH04	43	7	79	14
sulpiridi	N05AL01	1		100	
litium	N05AN01	5	20	40	40
aripipratsoli	N05AX12	1	100		
<b>Masennuslääkkeet</b>	<b>N06A</b>				
klomipramiini	N06AA04	7	29	29	43
trimipramiini	N06AA06	3		100	
amitriptyliini	N06AA09	43	28	56	16
doksepiini	N06AA12	15	27	67	7
fluoksetiini	N06AB03	7	14	43	43
sitalopraami ja essitalopraami	N06AB04	9	11	56	33
paroksetiini	N06AB05	3	67	33	
sertraliini	N06AB06	5	20	40	40
moklobemidi	N06AG02	2		50	50
mianseriini	N06AX03	1	100		
mirtatsapiini	N06AX11	9	11	67	22
bupropioni	N06AX12	12	17	67	17
venlafaksiini	N06AX16	25	32	52	16
duloksetiini	N06AX21	11	27	45	27

Kaaviossa 6 on esitetty taulukon 3 psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamat myrkytyskuolemat kuolemanluokittain vuosina 2016–2018. Kaaviosta 6 havainnollistuu, että yli puolet masennus- ja psykoosilääkkeiden aiheuttamista kuolemista ovat itsemurhia. Osa epäselvistä kuolemista saattaa myös olla itsemurhia.



Kaavio 6. Psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamien myrkytyskuolemien kuolemanluokat vuosina 2016–2018

Kaaviossa 7 on esitetty psykoosi- ja masennuslääkkeiden myrkytyskuolemat kuolemanluokittain vuosina 2016–2018 Suomessa, kun myrkytyksiä oli vähintään neljä. Eniten itsemurhia psykoosi- tai masennuslääkkeistä aiheuttivat ketiapiini, amitriptyliini, olantsapiini, levomepromatsiini, venlafaksiini ja doksepiini. Levomepromatsiini (FTI-arvo 13,44) oli psykoosilääkkeistä toksisin, ketiapiini (1,36) neljänneksi ja olantsapiini (0,9) kuudenneksi toksisin vuosina 2016–2018. Amitriptyliini (FTI-arvo 2,4) oli kolmanneksi toksisin masennuslääke. Venlafaksiinin FTI-arvo oli alhainen. Venlafaksiinin yleisyys myrkytyskuolemissa johtuu oletettavasti lääkeaineen suuresta kulutuksesta.



Kaavio 7. Psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamat myrkytyskuolemat kuolemanluokittain vuosina 2016–2018

## 5 Pohdinta

Lääkkeen FTI-arvoon vaikuttavat lääkkeen kulutus ja myrkytyskuolemat. Kulutukseen vaikuttavat lääkkeen määräämiskäytännöt ja esimerkiksi lääkkeen eri käyttötarkoitukset. Masennus- ja psykoosilääkkeillä hoidetaan masennustilojen ja psykoottisten sairaustilojen lisäksi muitakin sairauksia. Myrkyllisyyteen ja myrkytyskuolemiin voi vaikuttaa lääkeaineen farmakodynamiikka. Myös lääkeaineinteraktiot vaikuttavat myrkytyskuolemiin.

## 5.1 Tuloksien vertailu aikaisempaan tutkimustietoon

Vuonna 2016 julkaistuun artikkeliin ”Fatal Toxicity Index of Medicinal Drugs Based on a Comprehensive Toxicology Database” on kerätty dataa psykoosi- ja masennuslääkkeistä vuosilta 2005, 2009 ja 2013 (9). Kullekin lääkeaineelle laskettiin FTI-arvot. Kolmen tarkastellun vuoden (2005, 2009 ja 2013) aikana suurimpia FTI-arvoja saivat psykoosilääkkeistä (ATC-luokitus N05A) levopromatsiini (21,9), klooriprotikseeni (7,11), sulpiridi (4,66), ketiapiini (2,51), klooripromatsiini (1,98), klotsapiini (1,58) ja olantsapiini (0,80).

Katsauksen mukaan vuosina 2005, 2009 ja 2013 kyseisten psykoosilääkkeiden FTI-arvot olivat kaikki suurempia kuin vuosina 2016–2018 lukuun ottamatta olantsapiinia. FTI-arvot olivat huomattavasti alhaisempia vuosina 2016–2018: levopromatsiini (13,44), klooriprotikseeni (2,31), sulpiridi (3,31), ketiapiini (1,36) ja klotsapiini (1,22). Klooripromatsiini ei aiheuttanut yhtään myrkytyskuolemaa vuosina 2016–2018. Kuolemien lukumäärät sekä FTI-arvot vuosilta 2005, 2009 ja 2013 sekä 2016–2018 on kirjattu taulukkoon 4.

Keskimäärin kaikkien lääkeaineiden FTI-arvot ja lääkeaineiden aiheuttamat kuolemat ovat vähentyneet verrattaessa vuosia 2005, 2009 ja 2013 sekä 2016–2018 toisiinsa. FTI-arvojen alentuminen johtuu kuolemien määrän vähentymisestä. Lääkeaineen kulutuksen lasku johtaa kuolemien määrän vähentymiseen.

Taulukko 4. Kuolemien lukumäärät sekä FTI-arvot 2005, 2009 ja 2013 sekä 2016–2018

	<b>Kuolemat - 05, -09 ja - 13</b>	<b>FTI -05, -09 ja -13</b>	<b>Kuolemat -16 – -18</b>	<b>FTI -16 – -18</b>
<b>Psykoosilääkkeet</b>				
Levopromatsiini	79	21.92	30	13.44
Klooriprotikseeni	22	7.11	4	2.31
Sulpiridi	2	4.66	1	3.31
Ketiapiini	56	2.51	43	1.36
Klooripromatsiini	3	1.98	0	0.00
Klotsapiini	20	1.58	17	1.22
Olantsapiini	24	0.80	33	0.90
Tsuklopentiksoli	1	0.25	1	0.41
Haloperidoli	1	0.25	0	0.00
Perfenatsiini	1	0.24	1	0.37
Litium	1	0.17	5	0.87
Risperidoni	2	0.15	0	0.00
<b>Masennuslääkkeet</b>				
Doksepiini	61	13.99	15	5,18
Amitriptyliini	106	6.54	43	1,88
Trimipramiini	7	6.32	3	4.97
Bupropioni	14	4.36	12	1.07
Klomipramiini	6	4.33	7	5.70
Tratsodoni	2	2.44	0	0.00
Reboksetiini	1	1.91	0	0.00
Fluvoksamiini	4	1.76	0	0.00
Nortriptyliini	3	1.72	0	0.00
Mianseriini	6	1.61	1	0.52
Venlafaksiini	51	1.26	25	0.40
Paroksetiini	16	0.93	3	0.21
Moklobemidi	3	0.92	2	0.94
Mirtatsapiini	28	0.61	9	0.19
Duloksetiini	5	0.49	11	0.56
Sitalopraami ja Essitalopraami	31	0.21	9	0.06
Sertraliini	7	0.20	5	0.10
Fluoksetiini	4	0.14	7	0.29

Uudessa-Seelannissa tehdyssä tutkimuksessa laskettiin tarkastelluille psykoosi- ja masennuslääkkeille FTI-arvot (kuolemat/10<sup>6</sup> DDD) vuosina 2008–2013. Masennuslääkkeistä suurimmat FTI-arvot olivat trisyklisillä masennuslääkkeillä: klomipramiini (1,7), dosulepiini (1,7), doksepiini (1,1), nortriptyliini (0,9) ja amitriptyliini (0,6). Muista kuin trisyklisistä masennuslääkkeistä toksisin oli venlafaksiini (0,2). Psykoosilääkkeistä eniten kuolemia aiheutti klotsapiini (3,2), toiseksi eniten olantsapiini (0,7) ja ketiapiini (0,7). (7) Uusiseelantilaisen tutkimuksen kolme eniten kuolemia aiheuttanutta psykoosilääkettä saivat korkeat FTI-arvot myös tässä tutkimuksessa: klotsapiini (1,22), olantsapiini (0,90) ja ketiapiini (1,36). Suurimmat FTI-arvot tässä tutkimuksessa olivat kuitenkin levomepromatsiinilla, sulpiridilla ja klooriprotikseenilla. Trisykliset masennuslääkkeet olivat myös tämän tutkielman tuloksissa toksisimpia masennuslääkkeitä.

Australiassa vuosilta 2002–2016 kerätyn datan perusteella tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että trisykliset masennuslääkkeet ovat toksisimpia masennuslääkkeitä ja psykoosilääkkeistä haitallisoin oli klotsapiini (20). Englannissa vuosina 2000–2006 tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että masennuslääkkeistä toksisimpia ovat trisykliset masennuslääkkeet, joista haitallisimmat ovat dosulepiini ja doksepiini. Venlafaksiini oli huomattavasti vähemmän toksinen kuin trisykliset masennuslääkkeet, mutta haitallisempi kuin mirtatsapiini. SSRI-lääkkeistä sitalopraami oli toksisin. SSRI-lääkkeet olivat kuitenkin huomattavasti vähemmän toksisia kuin venlafaksiini ja mirtatsapiini. Englannissa tehdyssä tutkimuksessa lääkeaineille laskettiin myös case fatality- eli CF-arvot. CF-arvot laskettiin vertaamalla kuolemien määrää itse aiheutettuihin myrkytyksiin, jotka eivät johtaneet kuolemaan. Tulokset olivat hyvin samansuuntaisia laskettujen FTI-arvojen kanssa. (21)

Tämän tutkielman tuloksissa masennuslääkkeistä suurimmat FTI-arvot saivat järjestyksessä klomipramiini, doksepiini, trimipramiini ja amitriptyliini, jotka ovat trisyklisiä masennuslääkkeitä. Trisykliset masennuslääkkeet ovat siis tämänkin tutkielman mukaan toksisimpia masennuslääkkeistä. Seuraavaksi korkein FTI-arvo oli bupropionilla. Psykoosilääkkeistä selvästi suurin FTI-arvo oli klotsapiinin sijaan levomepromatsiinilla. Järjestyksessä suurimmat FTI-arvot levomepromatsiinin jälkeen saivat sulpiridi, klooriprotikseeni, ketiapiini, klotsapiini ja olantsapiini.

## 5.2 Myrkytysitsemurhat

Suurin osa psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamista myrkytyskuolemista ajalta 2016–2018 oli itsemurhia (kaavio 6). On myös mahdollista, että kuolemanluokaltaan epäselvistä myrkytyskuolemista osa on ollut itsemurhia.

THL:n selvityksen mukaan vuosina 2016–2018 kaikista itsemurhakuolemista myrkytys oli toiseksi yleisin itsemurhan tekotapa hirttäytymisen jälkeen. Kokonaisuudessaan itsemurhakuolemia ajalta 2016–2018 oli yhteensä 2400, joista miesten itsemurhia oli 1830 ja naisten 570. Alle 18-vuotiaiden tekemiä itsemurhia oli yhteensä 56. Yleisimmät myrkytyskuolemia vuosina 2016–2018 aiheuttaneet lääkeaineet olivat ketiapiini, tramadoli ja tsopikloni. Ketiapiini oli DDD-indeksin mukaan olantsapiinin jälkeen toiseksi käytetyin psykoosilääke. (34)

Suomessa lähes 40 % naisten ja 15 % miesten itsemurhista on myrkytyskuolemia (35). Myrkyttämällä tehtyjen itsemurhien määrä on vähentynyt Suomessa 1900-luvulta vuoteen 2015 saakka, mutta kääntynyt jälleen kasvuun vuoden 2015 jälkeen (28). Sairauksista masennushäiriöt ovat yleisin itsemurhakuolemiin myötävaikuttava tekijä (36). Viimeisten elinviikkojen aikana masennuksen oireista kärsii noin 50–70 % itsemurhan tehneistä henkilöistä (36). Suomessa noin 10–15 % aikuisista kärsii lievista masennustiloista. Vakavista masennustiloista kärsii noin 5 % ja psykoottisista masennustiloista vajaa 1 % (17).

Masennuslääkkeillä tehdyt itsemurhat ovat lisääntyneet niiden käytön yleistyessä (35). Itsemurhien määrä on kuitenkin lähes puolittunut Suomessa vuodesta 1990 lähtien masennuslääkkeiden käytön yleistyessä noin kymmenkertaiseksi (36). Masennuslääkkeiden käytön kasvu alkoi 1990-luvulla, kun SSRI-lääkkeiden käyttö masennuksen hoitona yleistyi (35). Itsemurhien määrän väheneminen johtuu masennuslääkkeiden yleistymisen lisäksi myös ammattihenkilökunnan paremmasta masennuksen ja itsemurhavaaran tunnistamisesta sekä masentuneiden potilaiden tehokkaammasta hoidosta (34).

Itsemurha-alttiilla aikaisemmin masennuslääkettä käyttäneellä potilaalla on selvästi suurempi riski yrittää itsemurhaa, kuin potilailla, joilla ei ole ollut masennuslääkitystä.



Tästä huolimatta kuolleisuus ja kuolemaan johtavat itsemurhat ovat harvinaisempia potilailla, jotka käyttävät mitä tahansa masennuslääkettä kuin niillä, joilla ei ole lääkitystä lainkaan (37). Masennus- ja psykoosilääkkeitä määrätessä on tärkeää huomioida potilaan mahdollinen itsetuhoisuus ja lääkeaineen myrkyllisyys. Lääkeaineen myrkyllisyyttä arvioidaan tutkielmassa FTI:n mukaan.

### **5.2.1 Masennus- ja psykoosilääkkeiden yleisyys itsemurhissa**

Itsemurhissa tiettyjen masennus- ja psykoosilääkkeiden yleisyys voi johtua monista eri tekijöistä. Yleisyyteen vaikuttaa esimerkiksi aineen korkea toksisuus, lääkkeen suuri kulutus ja se, mihin käyttötarkoitukseen lääkettä määrätään.

Saksassa aikavälillä 2012–2015 tehdyssä poikittaistutkimuksessa todettiin, että yleisimmät psykoosi- tai masennuslääkelöydökset itsemurhissa ovat järjestyksessä suurimmasta pienimpään doksepiini, sitalopraami, mirtatsapiini, ketiapiini ja amitriptyliini. Trisykliset masennuslääkelöydökset ovat itsemurhissa yleisimpiä, jonka jälkeen yleisimpiä ovat SSRI-lääkkeet. Kun vertailtiin lääkeaineiden yleisyyttä muissa kuin itsemurhakuolemissa, yleisimmät lääkeainelöydökset olivat sitalopraami, doksepiini, mirtatsapiini, amitriptyliini ja melperoni. Tutkimuksen mukaan vähemmän haitallisten SSRI-lääkkeiden käyttö on nousussa ja SSRI-löydökset ovat lisääntyneet itsemurhakuolemissa. Tutkimuksessa ei laskettu FTI-arvoja. (41)

Monia psykoosi- ja masennuslääkkeitä määrätään myös muihin käyttötarkoituksiin kuin psykooseihin tai masennukseen. Tämä vaikuttaa lääkkeen määräyskäytäntöihin sekä lääkkeen kulutukseen. Psykoosilääkkeitä käytetään psykoottisten sairaustilojen lisäksi vakaviin masennustilojen, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, persoonallisuushäiriöiden, ahdistuneisuushäiriöiden ja unettomuuden hoidossa (4). Masennuslääkkeitä määrätään masennustilojen lisäksi ahdistuneisuushäiriöihin, pakko-oireisiin häiriöihin, paniikkihäiriöihin, kroonisiin kiputiloihin ja syömishäiriöihin (16). Ketapiinia käytetään skitsofreniaan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (12). Amitriptyliiniä käytetään masennuksen ja neuropaattisen kivun hoitoon, sekä kroonisen jännityspäänsäryn ja migreenin estohoitoon (23).

### 5.3 Tapaturmaset myrkytyskuolemat

Tapaturmaisia myrkytyskuolemia raportoitiin psykoosilääkkeistä prosentuaalisesti eniten klotsapiinilla (35 %), kun tarkasteltiin kolmen vuoden aikana yli viisi kuolemaa aiheuttaneita psykoosilääkkeitä. Psykoosilääkkeistä tapaturmaisia kuolemia rekisteröitiin levomepromatsiinilla 30 %, olantsapiinilla 15 % ja ketiapiinilla 7 % kaikista myrkytyskuolemista. Masennuslääkkeillä noin 30 % osuus myrkytyskuolemista oli tapaturmainen amitriptyliinillä, venlafaksiinilla, doksepiinilla ja duloksetiinilla, kun taas bupropionilla osuus oli 17 %. (Taulukko 3)

Tapaturmaiset myrkytyskuolemat ovat lisääntyneet 60 tapauksella vuodesta 2016.

Vuonna 2018 tapaturmaisiin myrkytyksiin kuoli 305 henkilöä (38). Psykoosilääkkeiden ja masennuslääkkeiden aiheuttamia tapaturmakuolemia oli vuonna 2018 yhteensä 17, 2017 yhteensä 27 ja 2016 yhteensä 22. Tapaturmamyrkytyksistä useat ovat moniainemyrkytyksiä, jolloin myrkytyksessä oli mukana alkoholia, huumeita ja/tai useita eri lääkeaineita (38).

### 5.4 Alkoholi ja myrkytyskuolemat

Alkoholi lisää psykoosilääkkeiden toksisuutta (6). Alkoholi ja sedatiiviset masennuslääkkeet (mirtatsapiini, tratsodoni ja trisykliset masennuslääkkeet) tehostavat toistensa keskushermostoa lamaavia vaikutuksia (39). Sen sijaan SSRI-lääkkeet eivät voimista alkoholin vaikutuksia (40).

THL:n vuonna 2020 julkaistun raportin mukaan sellaisissa vuosina 2016–2018 tapahtuneissa itsemurhakuolemissa, joiden yhteydessä ei löydetty alkoholia, yleisimmät psykoosi- tai masennuslääkeainelöydökset olivat ketiapiini ja olantsapiini. Myrkytysitsemurhissa, joihin ei liittynyt alkoholinkäyttöä, yleisimmät psykoosi- tai masennuslääkelöydökset olivat ketiapiini ja amitriptyliini. Kun huomioidaan myös ne itsemurhakuolemat, joihin liittyvissä ruumiinavauksissa on löydetty alkoholia, yleisimmät psykoosi- tai masennuslääkelöydökset olivat ketiapiini, amitriptyliini ja mirtatsapiini. Etenkin trimipramiinista johtuvissa itsemurhakuolemissa alkoholilöydös vainajan oikeuskemiallisten tutkimusten yhteydessä oli tyypillistä. Sitalopraamilla ja alkoholilla ei ollut samankaltaista yhteyttä itsemurhakuolemissa. (34)

## 5.5 Tutkimuksen rajoitteet

Tutkimuksessa käytettyjä DDD-arvoja on mahdotonta määrittää tarkasti, sillä hoitokäytännöt, käyttötarkoitus ja potilaiden yksilöllinen vaihtelu vaikuttavat suuresti annoksen kokoon. Kulutustietojen perustuminen lääketukkukauppojen myyntiin ei tarjoa täysin varmaa tietoa lääkkeen kokonaiskulutuksesta, sillä lääkkeitä voi olla välittäjäportaassa tai kuluttajan varastossa. DDD:n avulla laskettu lääkeaineiden kulutus on suhteutettu koko Suomen väestöön, jolloin esimerkiksi lääkkeen käyttäjien ikää, sukupuolta tai kyseisen lääkkeen käyttöä muiden lääkeaineiden kanssa samaan aikaan ei ole huomioitu. (33)

Tutkimuksessa ei eritelty sukupuolta, mikä saattaa vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin merkittävästi. Muun muassa masennuslääkkeissä farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka eroavat naisilla ja miehillä toisistaan (42). DDD:n avulla laskettu lääkeaineiden kulutus määritettiin sukupuolta huomioimatta DDD:n ollessa kansainvälisesti määritelty keskimääräinen lääkeannos aikuisilla. Aikuinen on määritelty WHO:n mukaan 70 kiloa painavaksi henkilöksi (43).

Farmakologisissa tutkimuksissa ei ole historiallisesti huomioitu naisia. Täten ei voida olettaa, että WHO olisi ottanut naissukupuolen DDD:tä määrittäessään huomioon, vaan aikuinen tarkoittanee tässä tapauksessa aikuista miestä. Tulevaisuuden lääkeainetutkimuksissa huomionarvoinen seikka voisikin olla se, miten lääkkeiden imeytyminen sekä vaikutusmekanismit eroavat eri sukupuolilla toistaan. Psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamien myrkytyskuolemien määrä lääkeaineittain on kuitenkin niin vähäinen Suomessa, että sukupuolien erottaminen toisistaan tässä tutkielmassa olisi ollut haastavaa.

Oikeuskemiallisissa tutkimuksissa määritettiin tärkein myrkytyskuoleman aiheuttanut löydös. Myrkytyskuolemien yhteydessä on voitu käyttää samanaikaisesti muita lääkeaineita tai alkoholia. Yhteiskäyttöä ei kuitenkaan otettu huomioon tässä tutkielmassa. Oikeuslääkäri on arvioinut kussakin tapauksessa tärkeimmän myrkytyskuolemaan johtaneen lääkeaineen, ja tätä tietoa käytettiin tutkielmassa.

Vuosittaiset vaihtelut FTI-arvoissa voivat olla huomattavan suuria, mikäli lääkeaineen aiheuttamien kuolemien määrä on hyvin pieni. Tämä on otettava huomioon esimerkiksi sulpiridin kohdalla, jolle on raportoitu vain yksi myrkytyskuolema tutkielmassa tarkasteltujen kolmen vuoden ajalta.

## **5.6 Tutkimuksen merkitys**

Masennus- ja psykoosilääkkeille laskettujen FTI-arvojen avulla arvioidaan lääkkeiden myrkyllisyyttä ja voidaan verrata lääkkeitä saman lääkeryhmän sisällä tai lääkeryhmien välillä. Itsemurha on keskimääräisesti yleisin kuolinsyy masennus- ja psykoosilääkkeissä. Tuloksia voidaan käyttää arvioitaessa potilaalle sopivinta masennus- tai psykoosiläkettä erityisesti silloin, kun potilaalla on itsetuhoisia ajatuksia.

Tutkielmassa laskettuja arvoja psykoosi- ja masennuslääkkeiden myrkyllisyydestä voidaan käyttää verrattaessa tuloksia aikaisempiin vastaaviin tutkimustuloksiin ja tulevaisuudessa laskettaviin vastaaviin arvoihin.

## **5.7 Yhteenveto**

Tutkielmassa kerättiin tietoja masennus- ja psykoosilääkkeiden aiheuttamista myrkytyskuolemista. Myrkyllisyyttä arvioitiin lääkeaineittain FTI-arvojen mukaan vuosina 2016–2018.

Suurimmat FTI-arvot psykoosilääkkeistä saivat levomepromatsiini, sulpiridi ja klooriprotikseeni, jotka ovat perinteisiä psykoosilääkkeitä. Masennuslääkkeistä suurimmat FTI-arvot havaittiin klomipramiinilla, doksepiinilla, trimipramiinilla ja amitriptyliinilla, jotka ovat trisyklisiä masennuslääkkeitä. Lisäksi bupropionilla oli huomattavan korkea FTI-arvo.

Tuloksia voidaan käyttää arvioitaessa potilaalle sopivaa psykoosi- tai masennusläkettä, tai vaihdettaessa lääke toiseen. Psykoosi- ja masennuslääkkeiden aiheuttamissa myrkytyskuolemissa kuolemansyynä oli useimmin itsemurha. Täten erityisesti määrättäessä lääkettä itsemurha-alttiille potilaalle on tärkeää tietää lääkkeiden toksisuus.

## 6 Lähdeluettelo

- (1) Korpi ER, Piepponen P. Vanhemmat tyypilliset psykoosilääkkeet. In: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, et al, editors. Farmakologia ja toksilogia: Kustannus Oy Duodecim; 2014. p. 397-436.
- (2) Huttunen MO. Psykoosien hoidossa käytettävät lääkkeet. Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=lam00028](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=lam00028). Accessed Oct 13, 2020.
- (3) Korpi ER, Piepponen P. Epätyypilliset psykoosilääkkeet. In: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, et al, editors. Farmakologia ja toksilogia: Kustannus Oy Duodecim; 2014. p. 397-436.
- (4) Huttunen M. Psykykenlääkkeet. 2018; Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00412](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00412). Accessed Oct 14, 2020.
- (5) Huttunen M. Lääkkeiden yhteiskäyttö. 2017; Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=lam00015](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=lam00015). Accessed Oct 14, 2020.
- (6) Myllynen P, Rysä J, Vähäkangas K, Raunio H. Psykoosilääkemyrkytys. In: Ruskoaho Heikki, Piepponen Petteri, Savontaus Eriika, Tenhunen Olli, Vähäkangas Kirsi, Hakkola Jukka, et al, editors. Farmakologia ja toksilogia: Kustannus Oy Duodecim; 2014. p. 1129-1143.
- (7) Fountain JS, Tomlin AM, Reith DM, Tilyard MW. Fatal Toxicity Indices for Medicine-Related Deaths in New Zealand, 2008-2013. Drug Saf 2020 03;43(3):223-232.
- (8) Pfeifer P, Greusing S, Kupferschmidt H, Bartsch C, Reisch T. A comprehensive analysis of attempted and fatal suicide cases involving frequently used psychotropic medications. General Hospital Psychiatry 2020 March 1;63:16-20.
- (9) Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. Int J Legal Med 2016 Sep;130(5):1209-1216.
- (10) LEVOMEPRMAZINE ORION tabletti 25 mg, 50 mg, 100 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/3222647>. Accessed Oct 13, 2020.
- (11) TRUXAL tabletti, kalvopäällysteinen 15 mg, 25 mg, 50 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/2907232>. Accessed Oct 13, 2020.
- (12) KETIPINOR tabletti, kalvopäällysteinen 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/2955517>. Accessed Oct 13, 2020.

- (13) Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Suomen Psykiatriyhdistys ry. Skitsofrenia, Käypä hoito -suositus. 2020; Available at: <https://www.kaypahoito.fi/hoi35050#readmore>. Accessed Oct 14, 2020.
- (14) CLOZAPINE ACCORD tabletti 25 mg, 100 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/29724459>. Accessed Oct 13, 2020.
- (15) OLANZAPIN ORION tabletti 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/4008673>. Accessed Oct 13, 2020.
- (16) Huttunen M. Masennustilojen hoidossa käytettävät lääkkeet. 2017; Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=lam00039](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=lam00039). Accessed Oct 14, 2020.
- (17) Huttunen Matti. Masennus. 2018; Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00389](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00389). Accessed Oct 14, 2020.
- (18) Huttunen Matti. Masennuslääkkeiden yliannostus. 2017; Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=lam00043](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=lam00043). Accessed Oct 14, 2020.
- (19) Vähäkangas Kirsi, Myllynen Päivi, Raunio Hannu. Masennuslääkemyrkytys . In: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, et al, editors. Farmakologia ja toksilogia: Kustannus Oy Duodecim; 2014. p. 1129-1143.
- (20) Brett J, Wylie CE, Raubenheimer J, Isbister GK, Buckley NA. The relative lethal toxicity of pharmaceutical and illicit substances: A 16-year study of the Greater Newcastle Hunter Area, Australia. Br J Clin Pharmacol 2019 09;85(9):2098-2107.
- (21) Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, Waters K, Gunnell D, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. Br J Psychiatry 2010 May;196(5):354-358.
- (22) Overberg A, Morton S, Wagner E, Froberg B. Toxicity of Bupropion Overdose Compared With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Pediatrics 2019 08;144(2).
- (23) TRIPTYL tabletti, kalvopäällysteinen 10 mg, 25 mg, 50 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/2906304>. Accessed Oct 13, 2020.
- (24) Doxal 10 mg, 25 mg ja 50 mg päällystetyt tabletit, doksepiini. Available at: <https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humpil/7/667017.pdf>. Accessed Oct 14, 2020.
- (25) VENLAFAXIN KRKA depotkapseli, kova 37,5 mg, 75 mg, 150 mg - Pharmaca Fennica. Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/2221047>. Accessed Oct 13, 2020.
- (26) VOXRA säädellysti vapauttava tabletti 150 mg, 300 mg - Pharmaca Fennica. 2018; Available at: <https://pharmacafennica.fi/spc/3026286>. Accessed Oct 13, 2020.

- (27) Väestönmuutokset muuttujina Vuosi ja Tiedot. Available at: [http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin\\_vrm\\_synt/statfin\\_synt\\_pxt\\_12d\\_x.px/](http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_vrm_synt/statfin_synt_pxt_12d_x.px/). Accessed Oct 13, 2020.
- (28) Kriikku Pirkko, Ojanperä Ilkka. Alkoholimyrkytyskuolemat ovat vähentyneet, huumekuolemat eivät. Lääkärilehti.fi 2020 jan 17,;75:126-134.
- (29) Oy EP. FINLEX ® - Ajantasainen lainsäädäntö: Laki kuolemansyyn selvittämisestä 459/1973. Available at: <https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1973/19730459>. Accessed Oct 13, 2020.
- (30) Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Oikeuslääketieteellinen kuolemansyyn selvittäminen. Available at: <https://thl.fi/fi/palvelut-ja-asiointi/valtion-sosiaali-ja-terveydenhuollon-erityispalvelut/oikeuslaakinta/kuolemansyyn-selvittamisjarjestelmat/oikeuslaaketieteellinen-kuolemansyyn-selvittaminen>. Accessed Oct 13, 2020.
- (31) Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto Valvira. Kuolemansyyn selvittäminen. Available at: [http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/hyva-ammatinharjoittaminen/kuolemansyyn\\_selvittaminen](http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/hyva-ammatinharjoittaminen/kuolemansyyn_selvittaminen). Accessed Oct 13, 2020.
- (32) Lääkealan turvallisuus -ja kehittämiskeskus Fimea. Kulutustiedot. Available at: [http://www.fimea.fi/laakehaut\\_ ja\\_luettelot/kulutustiedot](http://www.fimea.fi/laakehaut_ ja_luettelot/kulutustiedot). Accessed Oct 13, 2020.
- (33) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Kansaneläkelaitos. Suomen Lääketilasto. 2017.
- (34) Partonen T, Eklin A, Grainger M, Kauppila R, Suvisaari J, Virtanen A, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Itsemurhakuolemat Suomessa 2016–2018 – oikeuslääketieteellinen tutkimus, Helsinki, 2020.
- (35) Lofman S, Mainio A. Masennuslääkitys ja itsemurhat. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2018;134(18):1776-8.
- (36) Isometsä E. Masennuslääkkeet ja itsemurha. Sic! 2016 Jun 3,;10(3).
- (37) Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. Arch Gen Psychiatry 2006 Dec;63(12):1358-1367.
- (38) Taskinen K. Tilastokeskus - 5. Tapaturmat aiheuttivat 2 400 ihmisen kuoleman vuonna 2018. Available at: [http://www.stat.fi/til/ksyyt/2018/ksyyt\\_2018\\_2019-12-16\\_kat\\_005\\_fi.html](http://www.stat.fi/til/ksyyt/2018/ksyyt_2018_2019-12-16_kat_005_fi.html). Accessed Oct 13, 2020.
- (39) Korpi E, Seppälä T. Alkoholin vaikutusmekanismi, interaktiot ja väärinkäyttöön liittyvä hoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 1998;114(10):1029-1036.

- (40) Huttunen MO. Masennuslääkkeiden käyttö yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. 2017; Available at: [https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=lam00044](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=lam00044). Accessed Oct 13, 2020.
- (41) Methling M, Krumbiegel F, Hartwig S, Parr MK, Tsokos M. Toxicological findings in suicides - frequency of antidepressant and antipsychotic substances. *Forensic Sci Med Pathol* 2019 03;15(1):23-30.
- (42) Bourne C, Kenkel L. Treatment of Depression in Women. *Handb Exp Pharmacol* 2019;250:371-387.
- (43) WHO | Principles for DDD Assignments. Available at: [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd-assignments/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd-assignments/en/). Accessed Oct 13, 2020.
- (44) Ruuttula J. Bupropionin väärinkäyttö – systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Syventävien opintojen tutkielma, Oulun yliopisto, 2017.